

R U 2 4 7 5 4 7 8 C 2



(19) RU (11) 2 475 478 (13) C2

(51) МПК	
C07C 327/56	(2006.01)
C07C 307/04	(2006.01)
C07C 311/49	(2006.01)
C07C 337/06	(2006.01)
C07C 317/28	(2006.01)
C07C 243/28	(2006.01)
C07D 207/34	(2006.01)
C07D 263/48	(2006.01)
C07D 271/10	(2006.01)
C07D 307/38	(2006.01)
C07F 9/02	(2006.01)
A61K 31/16	(2006.01)
A61K 31/33	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009109949/04, 20.08.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.08.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
21.08.2006 US 60/839,034
31.08.2006 US 60/841,408

(43) Дата публикации заявки: 27.09.2010 Бюл. № 27

(45) Опубликовано: 20.02.2013 Бюл. № 5

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 2003/195258 A1, 16.10.2003. US 6656971
B2, 02.12.2003. SU 687069 A, 25.09.1979.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 23.03.2009(86) Заявка РСТ:
US 2007/018378 (20.08.2007)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/024303 (28.02.2008)Адрес для переписки:
119011, Москва, Гоголевский б-р, 11,
Гоулингз Интернэшнл Инк., А.Ю. Соболеву

(72) Автор(ы):

ЧЭНЬ Шоуцюнь (US),
КОЯ Кейзо (US),
ДЕМКО Закари (US),
СУНЬ Лицюнь (US)

(73) Патентообладатель(и):

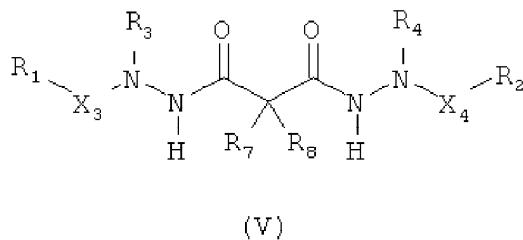
СИНТА ФАРМАСЫЮТИКЛЗ КОРП. (US)

R U 2 4 7 5 4 7 8 C 2

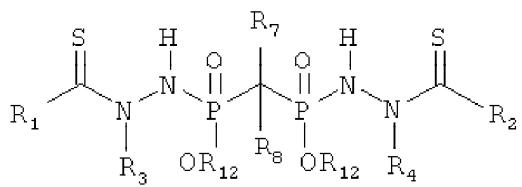
(54) СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

(57) Реферат:

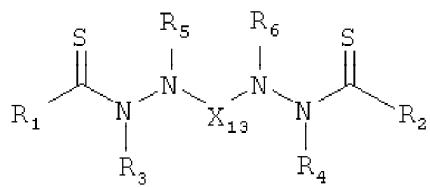
Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (V), соединениям формулы (IX), соединениям формулы (XIII) или их таутомерам или фармацевтически приемлемым солям, обладающим способностью индуцировать Hsp70, а также к фармацевтической композиции, содержащей данные соединения.



R U 2 4 7 5 4 7 8 C 2



(IX)



(XIII)

Значения заместителей в формулах (V), (IX) и (XIII) такие, как указаны в формуле изобретения. 4 н. и 8 з.п. ф-лы, 12 пр., 12 схем, 2 табл., 24 ил.

R U 2 4 7 5 4 7 8 C 2

R U 2 4 7 5 4 7 8 C 2



(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2009109949/04, 20.08.2007

(24) Effective date for property rights:
20.08.2007

Priority:

(30) Convention priority:
21.08.2006 US 60/839,034
31.08.2006 US 60/841,408

(43) Application published: 27.09.2010 Bull. 27

(45) Date of publication: 20.02.2013 Bull. 5

(85) Commencement of national phase: 23.03.2009

(86) PCT application:
US 2007/018378 (20.08.2007)(87) PCT publication:
WO 2008/024303 (28.02.2008)

Mail address:

119011, Moskva, Gogolevskij b-r, 11, Goulingz
Internehshnl Ink., A.Ju. Sobolevu

(19) RU (11) 2 475 478 (13) C2

(51) Int. Cl.

C07C 327/56	(2006.01)	C07F 9/02	(2006.01)
C07C 307/04	(2006.01)	A61K 31/16	(2006.01)
C07C 311/49	(2006.01)	A61K 31/33	(2006.01)
C07C 337/06	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07C 317/28	(2006.01)		
C07C 243/28	(2006.01)		
C07D 207/34	(2006.01)		
C07D 263/48	(2006.01)		
C07D 271/10	(2006.01)		
C07D 307/38	(2006.01)		

R U 2 4 7 5 4 7 8 C 2

(72) Inventor(s):

ChEhN' Shoutsjun' (US),
KOJa Kejzo (US),
DEMKO Zakari (US),
SUN' Litsjun' (US)

(73) Proprietor(s):

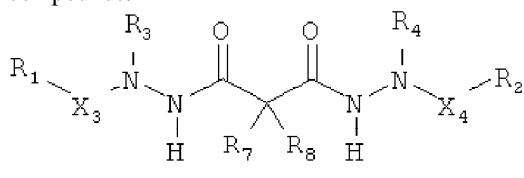
SINTA FARMAS'JuTIKLZ KORP. (US)

(54) COMPOUNDS FOR TREATMENT OF PROLIFERATIVE DISORDERS

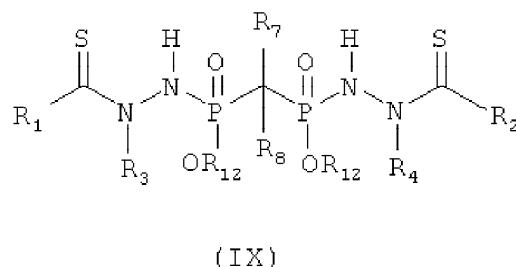
(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

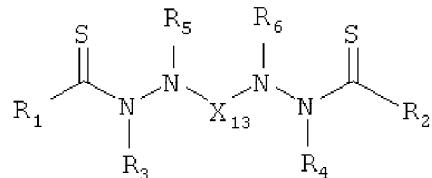
SUBSTANCE: claimed invention relates to novel compounds of formula (V), compounds of formula (IX), compounds of formula (XIII) or their tautomers or pharmaceutically acceptable salts, which are capable of inducing Hsp70, as well as to pharmaceutical composition, which contains claimed compounds.



(V)



(IX)



(XIII)

Value of substituents in formulas (V), (IX) and (XIII) are such, as claimed in invention formula.

EFFECT: obtaining pharmaceutically acceptable salts, which have possibility of inducing Hsp70.

12 cl, 12 ex, 36 dwg, 2 tbl

R U 2 4 7 5 4 7 8 C 2

R U 2 4 7 5 4 7 8 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Формула изобретения данной заявки имеет приоритет предварительной Заявки США № 60/839,034, поданной 21 августа 2006 г., и предварительной Заявки США № 60/841,408, поданной 31 августа 2006 г. Полное описание вышеупомянутых заявок включено в данное описание путем ссылки.

10

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Белки теплового удара (HSP) найдены фактически во всех прокариотных и эукариотных клетках, где они способствуют укладке возникающих полипептидов, предупреждают агрегацию белка и способствуют транспорту других белков через мембранны. Белки в семействе Hsp70 (коллективно называются "Hsp70") играют двойную роль: защиты клеток от смертельного повреждения после экологического стресса, с одной стороны, и нацеливание клеток для иммунноопосредованной цитолитической атаки, с другой стороны. Известно, что повышенная экспрессия Hsp70 в цитоплазме защищает широкий спектр клеток в условиях стресса, предупреждая неправильную укладку, агрегацию и денатурирование цитоплазматических белков и ингибируя различные апоптотические пути (Mosser, *et al.*, Mol Cell Biol. 2000 October; 20(19): 7146–7159; Yenari, Adv Exp Med Biol, 2002, 513, 281-299; Kiang and Tsokos, Pharmacol Ther. 1998; 80(2):182-201). Однако, связанный с мембраной Hsp70 предлагает структуру-мишень для цитолитической атаки, опосредованной природными клетками-киллерами.

35

Клетки могут испытывать стресс в результате температуры; повреждения (травмы); генетического заболевания; метаболических дефектов; апоптоза; инфекции; токсинов; облучения; действия окислителей; избытка/отсутствия питательных веществ или метаболических продуктов; и т. п. Например, из уровня техники известно, что поврежденные при разнообразных медицинских состояниях клетки могут демонстрировать защитный эффект в ответ на Hsp70.

45

Состояния неправильной укладки/агрегации белка, приводящие к нейродегенерации, включают болезнь Альцгеймера (Zhang, *et al.*, J. Neuroscience, 2004, 24(23), 5315-5321; Klettner, Drug News Perspect, 2004 17(5), 299-306); болезнь Хантингтона (Klettner, *ibid*); болезнь Паркинсона (Auluck, *et al.*, Science, 2002, 295(5556),

50

865-868); и т. п. Другие нейродегенеративные состояния включают спинальную/бульбарную атрофию мышц (Sobue, Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi, 2001, 21(1), 21-25); и семейный амиотрофный латеральный склероз (Howland, *et al.*, Proc Nat Acad Sci USA, 2002, 99(3), 1604-1609; Sobue, *ibid*; Vleminck, *et al.*, J Neuropathol Exp Neurol, 2002, 61(11), 968-974).

Ишемия и сопутствующее окислительное повреждение воздействует на различные ткани, в том числе: нейроны и глию (Carmel, *et al.*, Exp Neurol, 2004, 185(1) 81-96; Renshaw and Warburton, Front Biosci, 2004, 9, 110-116; Yenari, Adv Exp Med Biol, 2002, 513, 281-299; Kelly and Yenari, Curr Res Med Opin, 2002, 18 Suppl 2, s55-60; Lee, *et al.*, Exp Neurol, 2001, 170(1), 129-139; Klettner, *ibid*; Klettner and Herdegen, Br J Pharmacol, 2003, 138(5), 1004-1012); сердечную мышцу (Marber, M.S., *et al.* (1995) J. Clin. Invest. 95:1446-1456; Plumier, J.C., *et al.* (1995) J. Clin. Invest. 95:1854-1860; Radford, N.B., *et al.* (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(6): 2339-2342; Voss, *et al.*, Am J Physiol Heart Circ Physiol 285: H687-H692, 2003); ткань печени (Doi, *et al.*, Hepatogastroenterology. 2001 Mar-Apr;48(38):533-40; Gao, *et al.* World J Gastroenterol 2004;10(7):1019-1027); скелетные мышцы (Lepore *et al.*, Cell Stress & Chaperones, 2001, 6(2), 93-96); ткани почек (Chen, *et al.*, Kidney Int. 1999; 56: 1270-1273; Beck, *et al.*, Am J Physiol Renal Physiol 279: F203-F215, 2000.); легочную ткань (Hiratsuka, *et al.*, J Heart Lung Transplant. 1998 Dec;17(12):1238-46); ткань пожелудочной железы (Bellmann, *et al.*, J Clin Invest. 1995 June; 95(6): 2840-2845) и т. п.

Припадочные состояния, которые повреждают нейроны, включают, например, эпилептический припадок(Yenari, *ibid*; Blondeau, *et al.* Neuroscience 2002, 109(2), 231-241); или химически индуцированный припадок (Tsuchiya, *et al.*, Neurosurgery, 2003, 53(5), 1179-1187).

Тепловой стресс включает состояния гипертермии, такие как лихорадка, тепловой удар и т. п. (Barclay and Robertson, J Neurobiol, 2003 56(4), 360-271; Sato, *et al.*, Brain Res, 1996, 740(1-2), 117-123); и гипотермию (Kandor and Goldberg, Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 May 13; 94(10): 4978-4981).

Старение включает такие состояния, как атеросклероз, который поражает клетки гладких мышц (Minowada, G. and Welch, W.J. (1995) J. Clin. Invest. 95:3-12; Johnson, A.J., *et al.* (1995) Arterio. Thromb. Vasc. Biol. 15(1):27-36).

Другие состояния включают радиационное повреждение, например, в результате воздействия ультрафиолетового света на ткани, такие как фибробласты мыши (Simon,

М.М., *et al.* (1995) J. Clin. Res. 95(3): 926-933), и вызванное светом повреждение клеток сетчатки (Yu, *et al.*, Molecular Vision 2001; 7:48-56).

Травма включает, например, механическое повреждение, такое как вызванное повышенным давлением повреждение ганглиев сетчатки при глаукоме (Ishii, *et al.*, Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(5), 1982-1992).

Токсические состояния включают дозы химических или биохимических веществ, например, метамфетамина (Malberg & Seiden, Poster "MDMA Administration Induces Expression of HSP70 in the Rat Brain" Society for Neuroscience Annual Meeting, New Orleans, LA, October 25-30, 1997); антиретровирусные терапевтические средства для 10 лечения ВИЧ (Keswani, *et al.*, Annals Neurology, 2002, 53(1), 57-64); тяжелые металлы, аналоги аминокислот, химические окислители, этанол, глутамат и другие токсины 15 (Ashburner, M. and Bonner, J.J. (1979) Cell: 17:241-254; Lindquist, S. (1986) Ann. Rev. Biochem. 55:1151-1191; Craig, E.A. (1985) Crit. Rev. Biochem. 18(3):239-280; Morimoto, *et* 20 *al.*, In: The Biology of Heat Shock Proteins and Molecular Chaperone, (1994) pp. 417-455. Cold Spring Harbor Laboratory Press. Cold Spring Harbor, N.Y.); и т. п.

Таким образом, существует потребность в новых способах увеличения 25 экспрессии Hsp70 для лечения расстройств, реагирующих на Hsp70.

Показано, что внеклеточный Hsp70 и связанный с мембраной Hsp70 играют ключевые роли в активации врожденной иммунной системы. Показано, что моноциты 30 выделяют прововоспалительные цитокины в ответ на растворимый белок Hsp70, и показано, что связанный с мембраной Hsp70 обеспечивает структуру-мишень для цитолитической атаки природной клетки-киллера.

Известно, что природные клетки-киллеры (NK), разновидности белых кровяных 35 клеток представляют собой важный компонент иммунной системы организма. Поскольку определяющая функция природных клеток-киллеров состоит в спонтанной цитотоксичности без предшествующей иммунизации, природные клетки-киллеры могут 40 выступать в качестве первой линии защиты в иммунной системе, и считается, что они играют роль в нападении на раковые клетки и возбудителей инфекционных болезней. Многие состояния, например, иммунодефицитные заболевания, старение, воздействие 45 токсина, эндометриоз и т. п. могут вызывать у субъектов снижение активности или дисфункцию природных клеток-киллеров.

Например, у субъектов может снижаться активность или возникать 50 недостаточная активность природных клеток-киллеров при таких состояниях, как синдром хронической усталости (синдром хронической усталости с иммунной

дисфункцией) или вирус Эпштейна-Барр, синдром поствирусной усталости, посттрансплантационный синдром или заболевание «трансплантат против хозяина», контакт с лекарственными средствами, например, противораковыми агентами или ингибиторами синтетазы оксида азота, естественное старение и различные иммунодефицитные состояния, например, тяжелый сочетанный иммунодефицит, синдром вариабельного иммунодефицита и т. п. (Caligiuri M, Murray C, Buchwald D, Levine H, Cheney P, Peterson D, Komaroff AL, Ritz J. Phenotypic and functional deficiency of natural killer cells in patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of Immunology* 1987; 139: 3306-13; Morrison LJA, Behan WHM, Behan PO. Changes in natural killer cell phenotype in patients with post-viral fatigue syndrome. *Clinical and Experimental Immunology* 1991; 83: 441-6; Klingemann, HG Relevance and Potential of Natural Killer Cells in Stem Cell Transplantation *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2000;6:90-99; Ruggeri L, Capanni M, Mancusi A, Aversa F, Martelli MF, Velardi A. Natural killer cells as a therapeutic tool in mismatched transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2004 Sep;17(3):427-38; Cifone MG, Ulisse S, Santoni A. Natural killer cells and nitric oxide. *Int Immunopharmacol.* 2001 Aug;1(8):1513-24; Plackett TP, Boehmer ED, Faunce DE, Kovacs EJ. Aging and innate immune cells. *J Leukoc Biol.* 2004 Aug;76(2):291-9. Epub 2004 Mar 23; Alpdogan O, van den Brink MR. IL-7 and IL-15: therapeutic cytokines for immunodeficiency. *Trends Immunol.* 2005 Jan;26(1):56-64; Heusel JW, Ballas ZK. Natural killer cells: emerging concepts in immunity to infection and implications for assessment of immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr.* 2003 Dec;15(6):586-93; Hacein-Bey-Abina S, Fischer A, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of X-linked severe combined immunodeficiency. *Int J Hematol.* 2002 Nov;76(4):295-8; Baumert E, Schlesier M, Wolff-Vorbeck G, Peter HH. Alterations in lymphocyte subsets in variable immunodeficiency syndrome *Immun Infekt.* 1992 Jul;20(3):73-5.)

Известно, что природные клетки-киллеры обладают активностью против широкого спектра инфекционных патогенов, таких как бактерии, вирусы, грибки, простейшие паразиты, сочетанные инфекции, например, сочетанные бактериальные/вирусные инфекции и т. п. Считается, что природные клетки-киллеры особенно важны в борьбе с внутриклеточными инфекциями, где патогены размножаются в клетках субъектов, например, значительная часть вирусов и многие другие патогены, которые могут вызывать внутриклеточные инфекции.

Например, сообщалось, что мишенью природных клеток-киллеров выступает широкий спектр возбудителей грибковых инфекций, таких как *Cryptococcus neoformans*,

дерматофиты, например, *Trichophyton rubrum*, *Candida albicans*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis* и т. п. (Hidore MR, Mislan TW, Murphy JW. Responses of murine natural killer cells to binding of the fungal target Cryptococcus neoformans Infect Immun. 1991 Apr;59(4):1489-99; Akiba H, Motoki Y, Satoh M, Iwatsuki K, Kaneko F; Recalcitrant trichophytic granuloma associated with NK-cell deficiency in a SLE patient treated with corticosteroid. Eur J Dermatol. 2001 Jan-Feb;11(1):58-62; Mathews HL, Witek-Janusek L. Antifungal activity of interleukin-2-activated natural killer (NK1.1+) lymphocytes against *Candida albicans*. J Med Microbiol. 1998 Nov;47(11):1007-14; Ampel NM, Bejarano GC, Galgiani JN. Killing of *Coccidioides immitis* by human peripheral blood mononuclear cells. Infect Immun. 1992 Oct;60(10):4200-4; Jimenez BE, Murphy JW. In vitro effects of natural killer cells against *Paracoccidioides brasiliensis* yeast phase. Infect Immun. 1984 Nov;46(2):552-8.).

Мишенью природных клеток-киллеров также служат бактерии, особенно внутриклеточные бактерии, например, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Listeria monocytogenes*, множество разнообразных вирусов, такие как вирус иммунодефицита человека, вирусы герпеса, вирусы гепатита и т. п., а также сочетанные вирусные/бактериальные инфекции (Esin S, Batoni G, Kallenius G, Gaines H, Campa M, Svenson SB, Andersson R, Wigzell H. Proliferation of distinct human T cell subsets in response to live, killed or soluble extracts of *Mycobacterium tuberculosis* and *Myco. avium*. Clin Exp Immunol. 1996 Jun;104(3):419-25; Kaufmann SH. Immunity to intracellular bacteria. Annu Rev Immunol. 1993;11:129-63; См. DM, Khemka P, Sahl L, Bui T, Tilless JG. The role of natural killer cells in viral infections. Scand J Immunol. 1997 Sep;46(3):217-24; Brenner BG, Dascal A, Margolese RG, Wainberg MA. Natural killer cell function in patients with acquired immunodeficiency syndrome and related diseases. J Leukoc Biol. 1989 Jul;46(1):75-83; Kottilil S. Natural killer cells in HIV-1 infection: role of NK cell-mediated non-cytolytic mechanisms in pathogenesis of HIV-1 infection. Indian J Exp Biol. 2003 Nov;41(11):1219-25; Herman RB, Koziel MJ. Natural killer cells and hepatitis C: is losing inhibition the key to clearance? Clin Gastroenterol Hepatol. 2004 Dec;2(12):1061-3; Beadling C, Slifka MK. How do viral infections predispose patients to bacterial infections? Curr Opin Infect Dis. 2004 Jun;17(3):185-91).

Кроме того, природные клетки-киллеры осуществляют борьбу с протозойными инфекциями в том числе токсоплазмозом, трипаносомозом, лейшманиозом и малярией, особенно в случае внутриклеточных инфекций (Korbel DS, Finney OC, Riley EM. Natural killer cells and innate immunity to protozoan pathogens. Int J Parasitol. 2004

Dec;34(13-14):1517-28; Ahmed JS, Mehlhorn H. Review: the cellular basis of the immunity to and immunopathogenesis of tropical theileriosis. Parasitol Res. 1999 Jul;85(7):539-49; Osman M, Lausten SB, El-Sefi T, Boghdadi I, Rashed MY, Jensen SL. Biliary parasites. Dig Surg. 1998;15(4):287-96; Gazzinelli RT, Denkers EY, Sher A. Host resistance to *Toxoplasma gondii*: model for studying the selective induction of cell-mediated immunity by intracellular parasites. Infect Agents Dis. 1993 Jun;2(3):139-49; Askonas BA, Bancroft GJ. Interaction of African trypanosomes with the immune system. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1984 Nov 13;307(1131):41-9; Allison AC, Eugui EM. The role of cell-mediated immune responses in resistance to malaria, with special reference to oxidant stress. Annu Rev Immunol. 1983;1:361-92.).

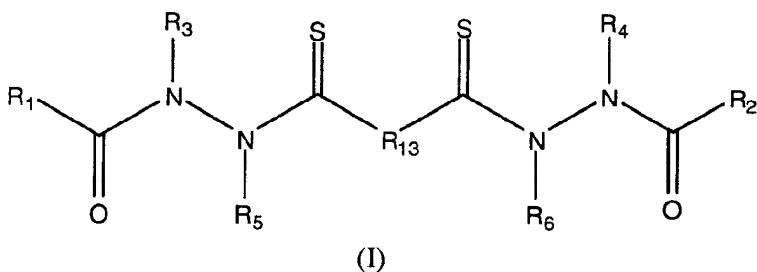
Показано, что природные клетки-киллеры играют роль в нападении на раковые клетки, где присутствует связанный с мембраной Hsp70. Считается, что связанный с мембраной Hsp70 связывается с рецепторами CD94 на поверхности природных клеток-киллеров и вызывают продукцию и секрецию клетками-киллерами больших количеств фермента, гранзима В, который, как считается, входит в клетку опухоли через взаимодействие со связанным с мембраной Hsp70 и индуцирует апоптоз (см. Radons and 20 Multhoff, Exerc. Immunol. Rev. (2005), 11:17-33). Таким образом, существует срочная потребность в эффективных терапевтических средствах для увеличения активности природных клеток-киллеров с целью лечения рака и других расстройств, которые 25 реагируют на индукцию природных клеток-киллеров.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Некоторые соединения по изобретению индуцируют выработку Hsp70 в клетках 35 и, таким образом, повышают уровень Hsp70 в цитоплазме и на поверхности клеток. Кроме того, некоторые соединения по изобретению оказывают цитотоксическое действие на линии раковых клеток, в том числе устойчивые ко многим лекарственным 40 средствам линии раковых клеток, и увеличивают анти-пролиферативную и апоптотическую активность (например, противораковую активность) аналогов Таксола (Taxol) и таксана.

45 В одном варианте соединения по изобретению представлены формулой (I):

5



10

или таутомером, фармацевтически приемлемой солью, сольватом, клатратом или пролекарством представленной структуры, где:

15

R_1 и R_2 независимо представляют собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклик, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, галоген, нитро, циано, гуанидино, $-OR_{17}$, $-NR_{19}R_{20}$, $-C(O)R_{17}$, $-C(O)OR_{17}$, $-OC(O)R_{17}$, $-C(O)NR_{19}R_{20}$, $-NR_{18}C(O)R_{17}$, $-OP(O)(OR_{17})_2$, $-SP(O)(OR_{17})_2$, $-SR_{17}$, $-S(O)_pR_{17}$, $-OS(O)_pR_{17}$, $-S(O)_pOR_{17}$, $-NR_{18}S(O)_pR_{17}$ или $-S(O)_pNR_{19}R_{20}$.

20

R_3 и R_4 независимо представляют собой $-H$, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклик, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

25

R_5 и R_6 независимо представляют собой $-H$, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклик, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

30

R_{13} представляет собой ковалентную связь или замещенную или незамещенную С1-С6 алкиленовую группу;

35

R_{17} и R_{18} , в каждом случае независимо, представляют собой $-H$, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклик, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероарилалкил;

40

45

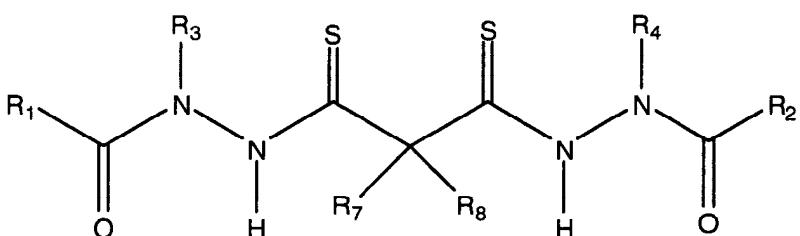
⁵ R_{19} и R_{20} , в каждом случае независимо, представляют собой -H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклик, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероарилалкил; или R_{19} и R_{20} , вместе с атомом азота, к ¹⁰ которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероциклик или необязательно замещенный гетероарил; и

¹⁵ р равно 1 или 2.

¹⁵ В одном варианте соединения формулы (I), если R_{13} представляет собой $-CH_2-$, R_3 и R_4 оба представляют собой фенил и R_5 и R_6 оба представляют собой -H, то R_1 и R_2 не являются оба фенилом.

²⁰ В одном варианте соединения формулы (I), если R_{13} представляет собой $-CH_2-$, R_3 и R_4 оба представляют собой фенил и R_5 и R_6 оба представляют собой -H, то R_1 и R_2 не являются оба метилом.

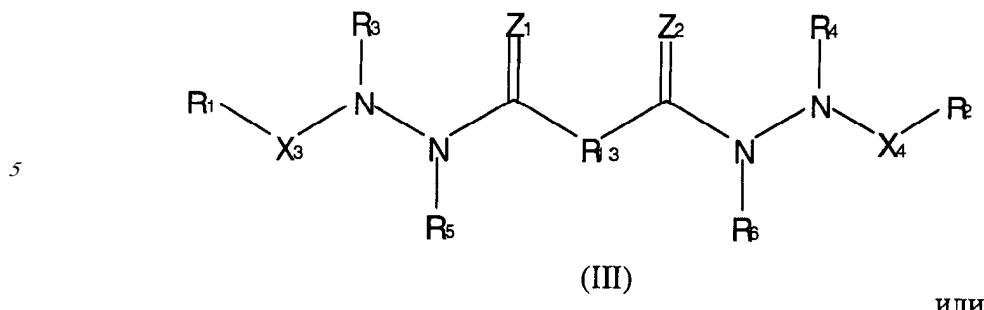
²⁵ В другом варианте соединения по изобретению представлены формулой (II):



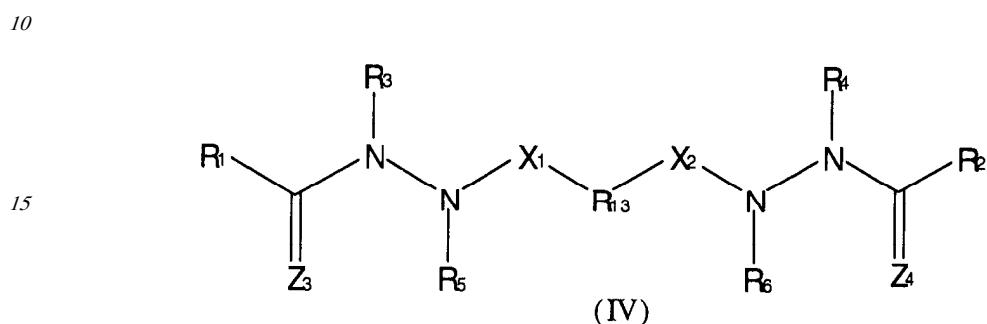
³⁵ где:

⁴⁰ каждый из R_7 и R_8 независимо представляет собой -H или необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклик, или R_7 представляет собой -H и R_8 представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил; и R_1 , R_2 , R_3 и R_4 являются такими, как определено для ⁴⁵ формулы (I).

⁵⁰ В другом варианте соединения по изобретению представлены формулой (III) или (IV):



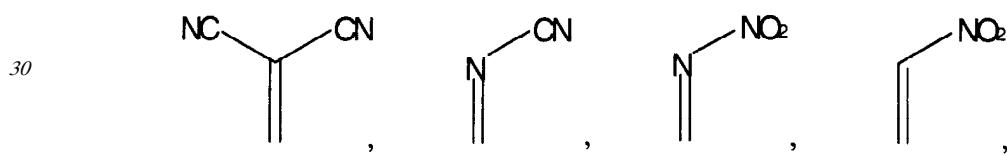
или



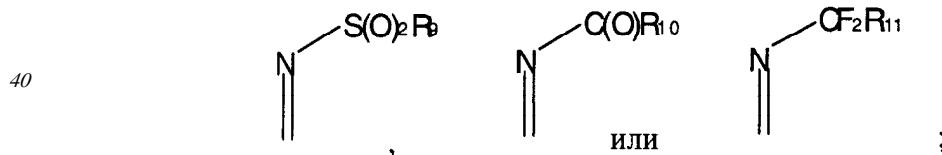
20

25 или таутомером, фармацевтически приемлемой солью, сольватом, клатратом или пролекарством представленной структуры, где:

X₁, X₂, X₃ и X₄ независимо выбраны из группы, состоящей из:



35



45

каждый из Z₁, Z₂, Z₃ и Z₄ независимо представляет собой O или S;

каждый из R₉, R₁₀ и R₁₁ независимо представляет собой -H, -NR₁₉R₂₀, галоген, -OR₁₇, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил,

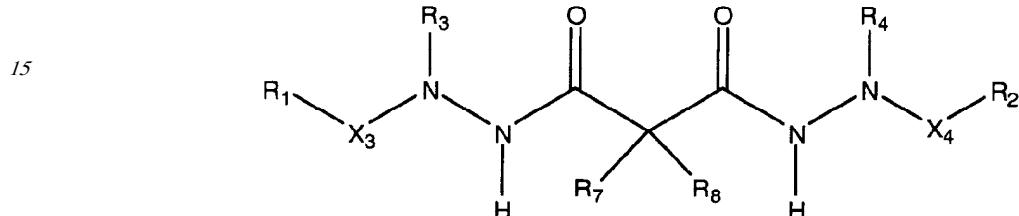
50

необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклик, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил; и

⁵ R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₁₃ являются такими, как определено для формулы (I).

В одном варианте соединений формулы (III) R₁ и R₂ не являются -OH, -SH или -NH₂.

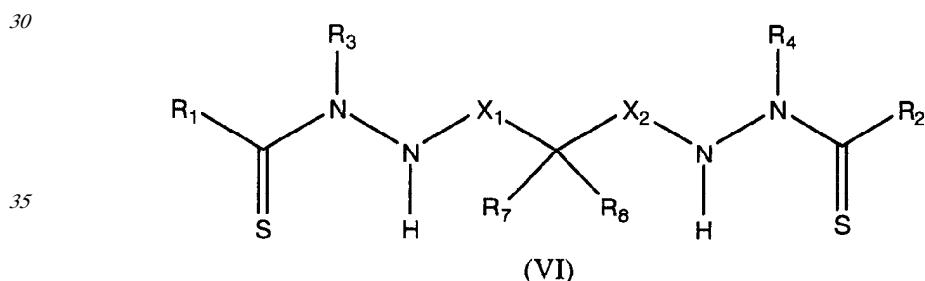
¹⁰ В другом варианте соединения по изобретению представлены формулой (V):



(V)

где R₁, R₂, R₃ и R₄ являются такими, как определено для формулы (I), X₃ и X₄ являются такими, как определено для формулы (III) и R₇ и R₈ являются такими, как определено для формулы (II).

В другом варианте соединения по изобретению представлены формулой (VI):

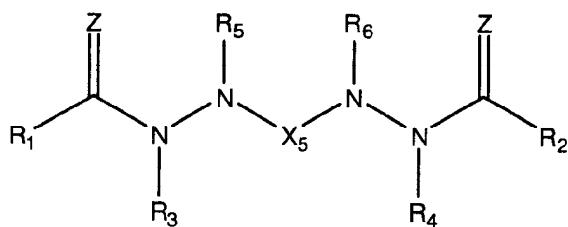


где R₁, R₂, R₃ и R₄ являются такими, как определено для формулы (I), X₁ и X₂ являются такими, как определено для формулы (IV) и R₇ и R₈ являются такими, как определено для формулы (II).

В другом варианте соединения по изобретению представлены формулой (VII):

⁴⁵

⁵⁰



(VII)

10

или таутомером, фармацевтически приемлемой солью, сольватом, клатратом или пролекарством представленной структуры, где:

каждый Z независимо представляет собой O или S;

15

X5 представляет собой -S(O)-, -S(O)2-, -P(O)(OR12)-, -S(O)2R13S(O)2-, -S(O)2OS(O)2-, -S(O)2SS(S(O)2-, -S(O)2N(R5)S(O)2-, -P(O)(OR12)R13P(O)(OR12)-, P(O)(OR12)OP(O)(OR12)-, -P(O)(OR12)SP(O)(OR12)- или -P(O)(OR12)N(R5)P(O)(OR12)-;

20

R12 независимо представляет собой -H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклик, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или галоген; и R1, R2, R3, R4, R5, R6 и R13 являются такими, как определено для формулы (I).

25

В одном варианте соединений формулы (VII), если Z3 или Z4 представляет собой O, то R1 или R2 не являются -OR17. В одном варианте соединений формулы (VII), если Z представляет собой O, то R1 или R2 не является -OR17 или -NR19R20.

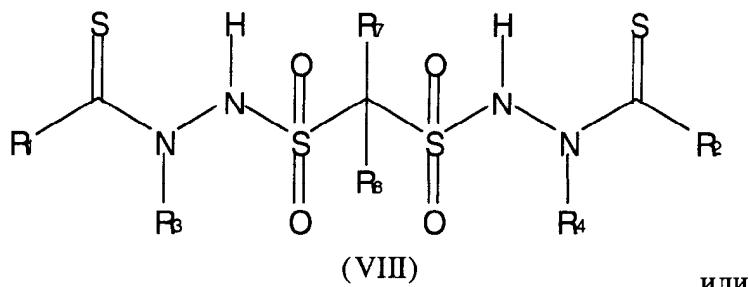
35

В другом варианте соединения по изобретению представлены формулой (VIII) или (IX):

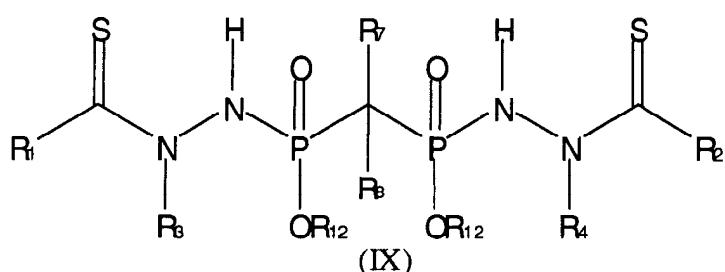
40

45

50

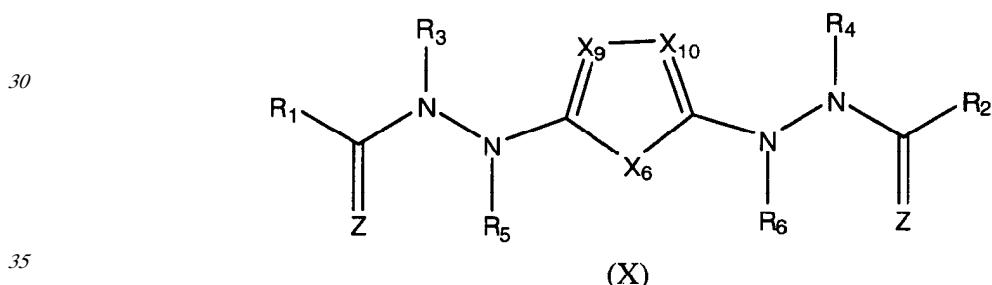


или



20 где R₁, R₂, R₃ и R₄ являются такими, как определено для формулы (I), R₇ и R₈ являются такими, как определено для формулы (II) и R₁₂ является таким, как определено для формулы (VII).

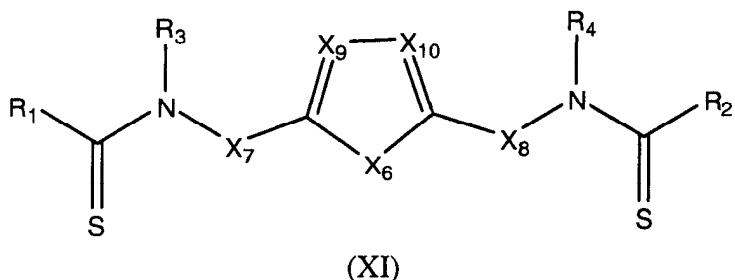
25 В другом варианте соединения по изобретению представлены формулой (X):



35 или таутомером, фармацевтически приемлемой солью, сольватом, клатратом или пролекарством представленной структуры,

40 где X₆ представляет собой -O-, -S-, -N(R₅)- или -C(R₅)₂-; X₉ и X₁₀ независимо представляют собой -C(R₅)-; R₁, R₂, R₃, и R₄ являются такими, как определено для формулы (I). Z является таким, как определено для формулы (VII).

45 В другом варианте соединения по изобретению представлены формулой (XI):



10

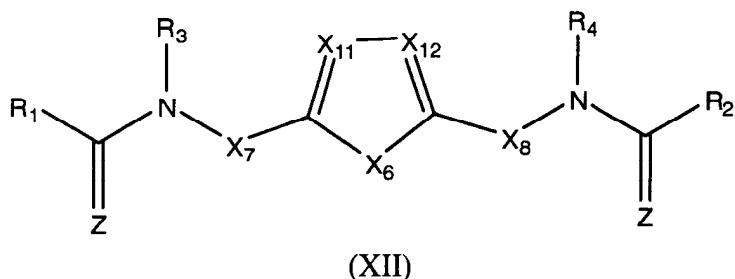
или таутомером, фармацевтически приемлемой солью, сольватом, клатратом или пролекарством представленной структуры, где X_6 представляет собой $-O-$, $-S-$, $-N(R_5)-$ или $-C(R_5)_2-$, X_7 и X_8 независимо представляют собой $-O-$, $-S-$, $-N(R_5)-$ или $-C(R_5)_2-$, и R_2 , R_3 и R_4 являются такими, как определено для формулы (I). X_9 и X_{10} являются такими, как определено для формулы (X).

15

20

В другом варианте соединения по изобретению представлены формулой (XII):

25



30

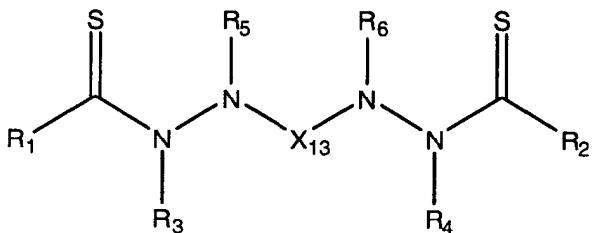
35

или таутомером, фармацевтически приемлемой солью, сольватом, клатратом или пролекарством представленной структуры, где X_{11} и X_{12} независимо представляют собой $-C(R_5)-$ или $-N-$, при условии, что как минимум один из X_{11} или X_{12} представляет собой $-N-$. X_7 и X_8 являются такими, как определено для формулы (XI). R_1 , R_2 , R_3 и R_4 являются такими, как определено для формулы (I). Z является таким, как определено для формулы (VII).

40

В другом варианте соединения по изобретению представлены формулой (XIII):

45

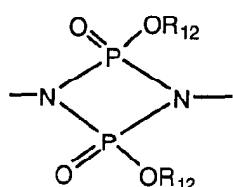


50

(XIII)

или таутомером, фармацевтически приемлемой солью, сольватом, клатратом или пролекарством представленной структуры, где:

X₁₃ представляет собой -C(O)-; -S(O)-, -S(O)₂-, -P(O)(OR₁₂)-, -S(O)₂R₁₃S(O)₂-,
 5 -S(O)₂OS(O)₂-, -S(O)₂SS(O)₂-,-S(O)₂N(R₅)S(O)₂-,-P(O)(OR₁₂)R₁₃P(O)(OR₁₂)-,
 P(O)(OR₁₂)OP(O)(OR₁₂)-, -P(O)(OR₁₂)SP(O)(OR₁₂)-, -C(O)R₁₃S(O)₂-, -C(O)C(=NNHR₂₆)C(O)-,
 -S(O)₂NR₂₇C(O)- или -P(O)(OR₁₂)N(R₅)P(O)(OR₁₂)-. R₅ и R₆ независимо представляют собой -
 10 H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклик, необязательно замещенный арил
 15 или необязательно замещенный гетероарил или R₅ и R₆, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, и X₁₃, образуют следующую структуру:



20

25

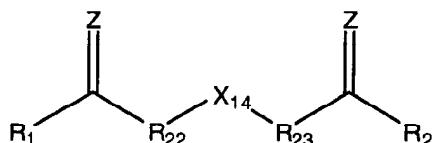
R₂₆ представляет собой необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный фенил группу. R₂₇ представляет собой -H или необязательно замещенную алкильную группу. R₁, R₂, R₃, R₄, R₁₂ и R₁₃ являются такими, как определено для формулы (I).

30

В одном варианте соединений формулы (XIII), если R₃, R₄, R₅ и R₆ все представляют собой -H, то ни R₁, ни R₂ не являются -OR₁₇, -NR₁₉R₂₀, -NR₁₈C(O)R₁₇ или фенилом.

В другом варианте соединения по изобретению представлены формулой (XIV):

35



40

(XIV)

50

или таутомером, фармацевтически приемлемой солью, сольватом, клатратом или пролекарством представленной структуры, где:

X_{14} представляет собой $-C(O)-$; $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-P(O)(OR_{12})-$; каждый из R_{22} и R_{23} независимо представляет собой $-N(R_5)-N(R_5)-C(R_5)_2-$ или $-C(R_5)_2-N(R_5)-N(R_5)-$; и R_1 и R_2 являются такими, как определено для формулы (I).

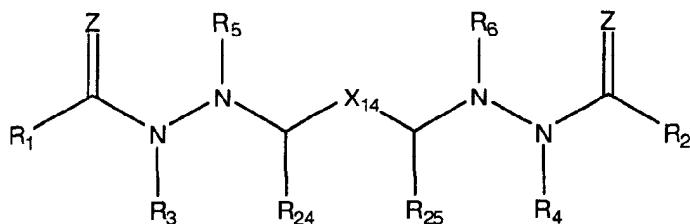
5

В одном варианте соединений формулы (XIV), если обе группы Z представляют собой O ; и X_{14} представляет собой $-C(O)-$, то ни R_1 , ни R_2 не являются $-OR_{17}$.

10

В другом варианте соединения по изобретению представлены формулой (XV):

15



20

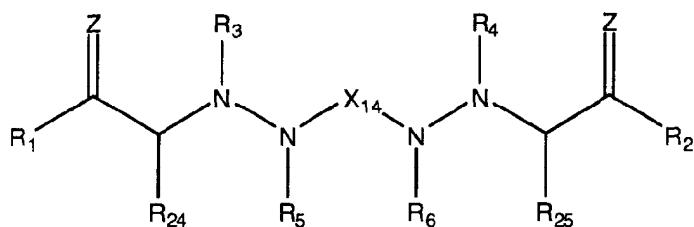
(XV)

или таутомером, фармацевтически приемлемой солью, сольватом, клатратом или пролекарством представленной структуры, где R_{24} и R_{25} независимо представляют собой $-H$, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклик, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил. R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 и Z являются такими, как определено для формулы (I). X_{14} является таким, как определено для формулы (XIV).

35

В другом варианте соединения по изобретению представлены формулой (XVI):

40



45

(XVI)

50

или таутомером, фармацевтически приемлемой солью, сольватом, клатратом или пролекарством представленной структуры, где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ и Z являются такими, как определено для формулы (I). X₁₄ является таким, как определено для формулы (XIV). R₂₄ и R₂₅ являются такими, как определено для формулы (XV).

Другой вариант данного изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение по изобретению или его таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат или пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель/наполнитель. Фармацевтические композиции могут применяться в терапии, например, в качестве антипролиферативных средств (например, противораковых средств). Кроме того, фармацевтические композиции могут применяться в терапии для лечения расстройств, реагирующих на индукцию Hsp70, или фармацевтические композиции могут применяться в терапии для лечения расстройств, реагирующих на индукцию природных клеток-киллеров, таких как бактериальные инфекции, грибковые инфекции, вирусные инфекции и паразитарные инфекции.

Данное изобретение также предлагает способ лечения субъекта с пролиферативным расстройством, таким как раковое заболевание. Способ включает введение субъекту эффективного количества соединения по изобретению или его таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата, клатрата или пролекарства. Соединение по изобретению или его таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват, клатрат или пролекарство может быть введено в качестве монотерапии (т. е., в качестве единственного антипролиферативного средства, которое вводится субъекту) или совместно с одним или больше других противораковых средств. В одном варианте, соединение по изобретению или его таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват, клатрат или пролекарство вводят с Таксолом (Taxol®) или производным таксана.

Применение соединения по изобретению или его таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата, клатрата или пролекарства в производстве медикамента для целей лечения пролиферативного расстройства, такого как раковое заболевание, у индивидуума, также предлагается в данном изобретении.

Данное изобретение также предлагает способ лечения субъекта с расстройствами, чувствительным к Hsp70, таким как болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона и амиотрофический латеральный склероз. Способ включает введение

субъекту эффективного количества соединения по изобретению или его таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата, клатрата или пролекарства.

Применение соединения по изобретению или его таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата, клатрата или пролекарства, в производстве медикамента для целей лечения расстройств, реагирующих на индукцию Hsp70, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона и амиотрофический латеральный склероз, у индивидуума также предлагается в данном изобретении.

В данном изобретении также предлагается способ лечения субъекта с расстройством, реагирующим на природные клетки-киллеры, таким как бактериальные инфекции, грибковые инфекции, вирусные инфекции и паразитарные инфекции. Способ включает введение субъекту эффективного количества соединения по изобретению или его таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата, клатрата или пролекарства.

Применение соединения по изобретению или его таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата, клатрата или пролекарства, в производстве медикамента для целей лечения расстройств, реагирующих на индукцию природных клеток-киллеров, таких как бактериальные инфекции, грибковые инфекции, вирусные инфекции и паразитарные инфекции, у индивидуума, также предлагается в данном изобретении.

В данном изобретении также предлагается способ получения соединения по изобретению. Способ включает стадии

Соединения по изобретению или их таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, клатраты или пролекарства (предшественники) могут применяться для лечения пролиферативных расстройств, таких как раковое заболевание, в том числе виды рака, которые приобрели устойчивость ко многим лекарственным средствам, в качестве монотерапии или в комбинации с другими противораковыми средствами. Таким образом, соединения по изобретению могут применяться для лечения раковых заболеваний в случаях, где другие схемы медикаментозного лечения были неэффективными или стали неэффективными. Кроме того, соединения по изобретению особенно эффективны при применении в комбинации с другими противораковыми средствами, такими как Таксол или аналог таксана.

45

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фигура 1 представляет структуру Таксола (Taxol®, паклитаксел).

50

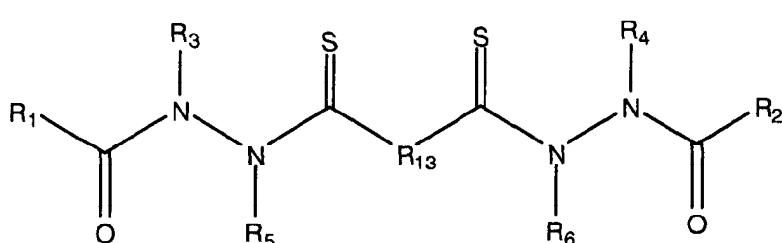
Фигура 2 представляет структуру Таксотера (Taxotere®, доцетаксел).

Каждая из фигур 3–23 представляет структуру конкретных аналогов Таксола (Taxol®).

Фигура 24 представляет структуру полимера, содержащего группу аналога Таксола (Taxol®), присоединенную к полимерному скелету. Показанный полимер представляет собой тройной сополимер трех мономерных единиц.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном варианте изобретения предлагаются соединения формулы (I), как изложено ниже:



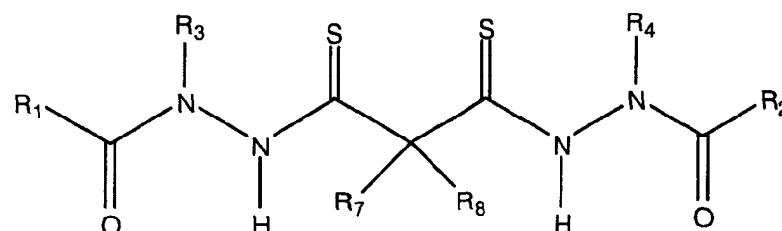
(I)

или их таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, клатраты или пролекарства, где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₁₃ являются такими, как определено выше.

В одном варианте соединения формулы (I), если R₁₃ представляет собой –CH₂–, R₃ и R₄ оба представляют собой фенил и R₅ и R₆ оба представляют собой –H, то R₁ и R₂ не являются оба фенилом.

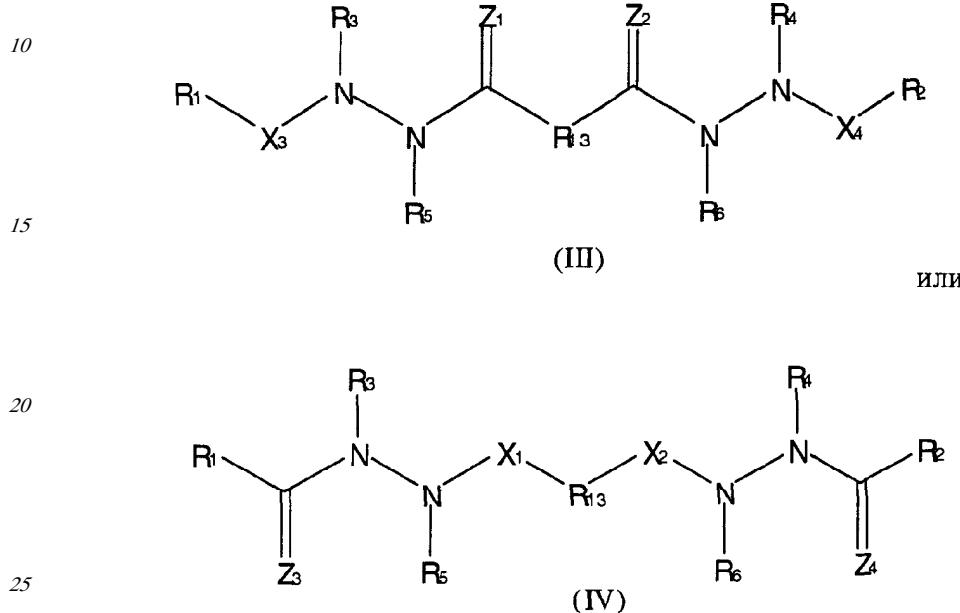
В одном варианте соединения формулы (I), если R₁₃ представляет собой –CH₂–, R₃ и R₄ оба представляют собой фенил, и R₅ и R₆ оба представляют собой –H, то R₁ и R₂ не являются оба метилом.

В одном варианте изобретения предлагаются соединения формулы (II), как изложено ниже:



или их таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, клатраты или пролекарства, где R₁, R₂, R₃, R₄, R₇ и R₈ являются такими, как определено выше.

5 В одном варианте изобретения предлагаются соединения формулы (III) и формулы (IV), как изложено ниже:



30 или их таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, клатраты или пролекарства, где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₃, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, X₁, X₂, X₃ и X₄ являются такими, как определено выше.

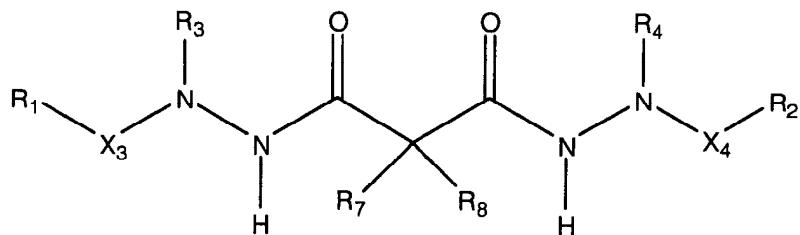
35 В одном варианте для соединений формулы (III) R₁ и R₂ не являются -OH, -SH или -NH₂.

В одном варианте изобретения предлагаются соединения формулы (V), как изложено ниже:

40

45

50



(V)

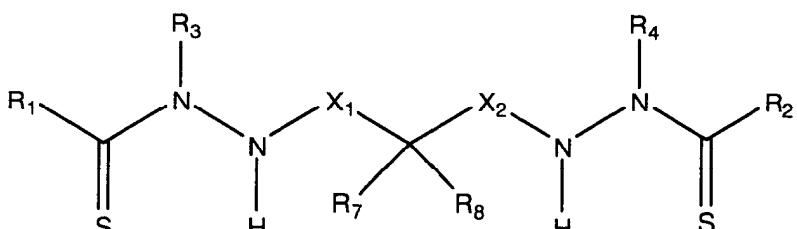
10

или их таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, клатраты или пролекарства, где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , X_3 и X_4 являются такими, как определено выше.

15

В одном варианте изобретения предлагаются соединения формулы (VI), как изложено ниже:

20



(VI)

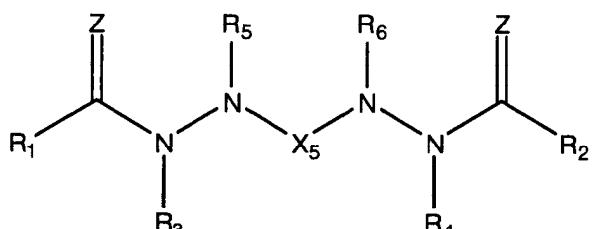
25

или их таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, клатраты или пролекарства, где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , X_1 и X_2 являются такими, как определено выше.

30

В одном варианте изобретения предлагаются соединения формулы (VII), как изложено ниже:

35



40

(VII)

45

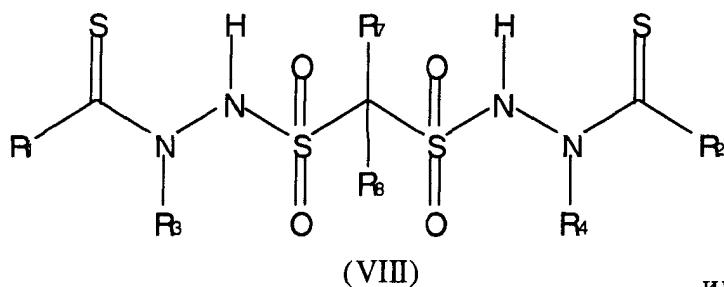
или их таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, клатраты или пролекарства, где: R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 и X_5 являются такими, как определено выше.

50

В одном варианте соединений формулы (VII), если Z_3 или Z_4 представляют собой О, то R_1 или R_2 не являются $-\text{OR}_{17}$. В одном варианте соединений формулы (VII), если Z представляет собой О, то R_1 или R_2 не являются $-\text{OR}_{17}$ или $-\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$.

В одном варианте изобретения предлагаются соединения формулы (VIII) или (IX), как изложено ниже:

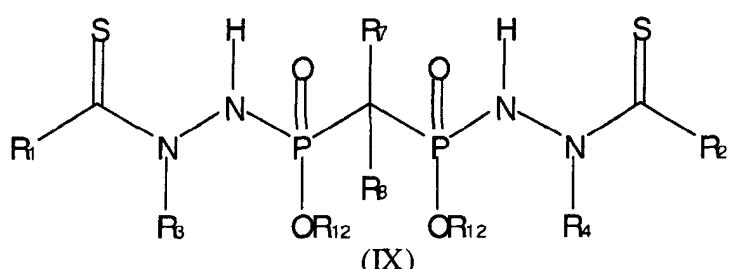
5



10

или

15



20

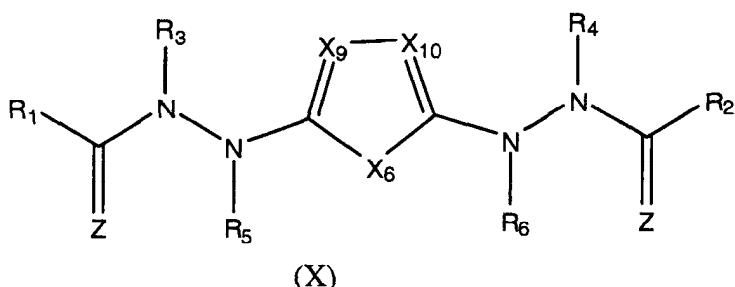
25

или их таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, клатраты или пролекарства, где R₁, R₂, R₃, R₄, R₇ R₈ и R₁₂ являются такими, как определено выше.

30

В одном варианте изобретения предлагаются соединения формулы (X), как изложено ниже:

35



40

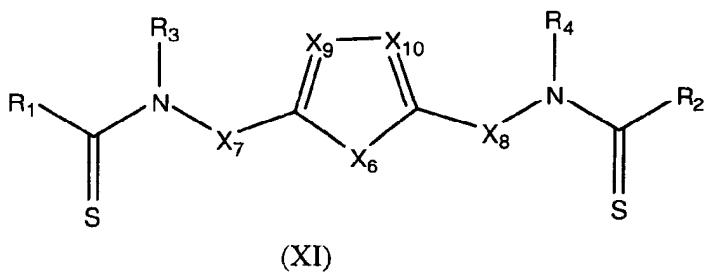
или их таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, клатраты или пролекарства, где X₆, R₁, R₂, R₃, R₄ и Z являются такими, как определено выше.

45

В одном варианте соединений формулы (X), если Z представляет собой O, то R₁ или R₂ не является -OR₁₇.

50

В одном варианте изобретения предлагаются соединения формулы (XI), как изложено ниже:



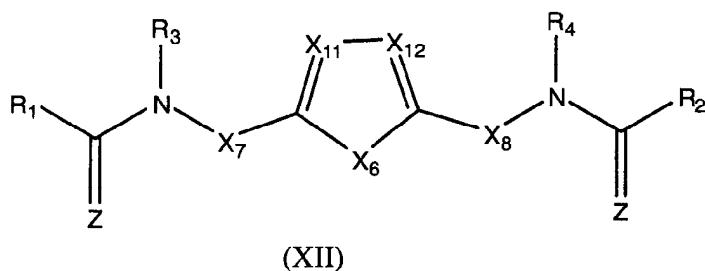
10

или их таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, клатраты или пролекарства, X_6 , X_7 , X_8 , R_2 , R_3 и R_4 являются такими, как определено выше.

15

В одном варианте изобретения предлагаются соединения формулы (XII), как изложено ниже:

20



25

30

или их таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, клатраты или пролекарства, где X_{11} , X_{12} , X_7 , X_8 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и Z являются такими, как определено выше.

35

В одном варианте соединений формулы (XII), как минимум один из X_{11} или X_{12} представляет собой $-N-$.

40

В одном варианте соединений формулы (XII), если обе группы Z представляют собой O , то ни R_1 , ни R_2 не являются $-OR_{17}$.

45

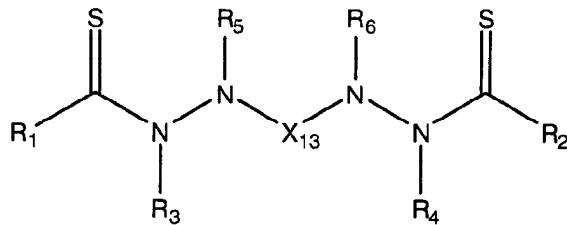
40

В одном варианте соединений формулы (XII), если обе группы Z представляют собой O и X_7 и X_8 оба представляют собой $-CH_2-$, то ни R_1 , ни R_2 не являются $-NR_{19}R_{20}$ или фенилом.

50

45

В одном варианте изобретения предлагаются соединения формулы (XIII), как изложено ниже:



(XIII)

10

или их таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, клатраты или пролекарства, где:

X₁₃, R₁, R₂, R₃ и R₄ являются такими, как определено выше.

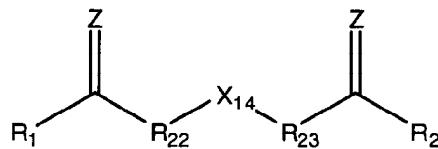
15

В одном варианте соединений формулы (XIII), если R₃, R₄, R₅ и R₆ все представляют собой -H, то ни R₁, ни R₂ не являются -OR₁₇, -NR₁₉R₂₀, -NR₁₈C(O)R₁₇ или фенилом.

20

В одном варианте изобретения предлагаются соединения формулы (XIV), как изложено ниже:

25



30

или их таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, клатраты или пролекарства, где X₁₄, R₂₂, R₂₃, R₁ и R₂ являются такими, как определено выше.

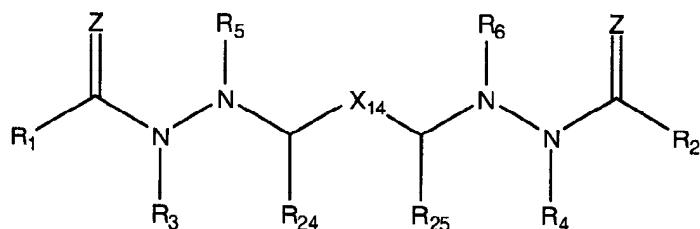
35

В одном варианте соединений формулы (XIV), если обе группы Z представляют собой O и X₁₄ представляет собой -C(O)-, то ни R₁, ни R₂ не являются -OR₁₇.

40

В одном варианте изобретения предлагаются соединения формулы (XV), как изложено ниже:

45

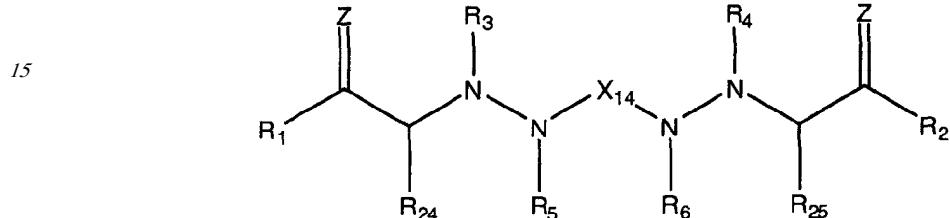


50

(XV)

или их таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, клатраты или
⁵ пролекарства, R₂₄, R₂₅, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, Z и X₁₄ является таким, как определено
 выше.

В одном варианте изобретения предлагаются соединения формулы (XVI), как
¹⁰ изложено ниже:



20

(XVI)

или их таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, клатраты или
²⁵ пролекарства, где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, Z, X₁₄, R₂₄ и R₂₅ являются такими, как определено
 выше.

В другом варианте соединений, представленных формулами (I)-(XVI), каждый из
³⁰ R₁ и R₂ представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно
 замещенный гетероарил. В одном аспекте, каждый из R₁ и R₂ представляет собой
 замещенную или незамещенную фенильную группу. В одном аспекте, R₁ и R₂ оба
 представляют собой фенил. В другом аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой
³⁵ 4-цианофенил. В другом аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой 4-метоксифенил. В
 дальнейшем аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой 2,5-диметоксифенил. В другом
 аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой 3-цианофенил. В дальнейшем аспекте, R₁ и R₂
⁴⁰ оба представляют собой 3-фторфенил. В другом аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой
 4-хлорфенил. В дальнейшем аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой 2-
 диметоксифенил. В другом аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой 3-метоксифенил. В
 одном аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой 2,3-диметоксифенил. В другом аспекте,
⁴⁵ R₁ и R₂ оба представляют собой 2,5-дифторфенил. В дальнейшем аспекте, R₁ и R₂ оба

50

представляют собой 2,5-дихлорфенил. В другом аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой 2,5-диметилфенил.

В другом варианте соединений, представленных формулами (I)-(XVI), R₁ и R₂ оба 5 представляют собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклик. В 10 одном аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой C3-C8 циклоалкильную группу, необязательно замещенную как минимум одной алкильной группой. В другом аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой циклопропил или 1-метилциклопропил. В одном 15 аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой циклопропил. В дальнейшем аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой 1-метилциклопропил. В другом аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой 2-метилциклопропил. В одном аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой 2-фенилциклопропил. В другом аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой 1-фенилциклопропил. В дальнейшем аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой циклобутил. В другом аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой циклопентил. В другом 20 аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой циклогексил. В дальнейшем аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой метил. В другом аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой метил. В одном аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой *трем-бутил*. В другом аспекте, R₁ и R₂ представляют собой этил. В дальнейшем аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой *n*-пропил. В другом аспекте, R₁ и R₂ представляют собой галогеналкилы. 30

В другом варианте соединений, представленных формулами (I)-(XVI), R₁ и R₂ оба представляют собой галоген, нитро, циано, гуанидино, -OR₁₇, -NR₁₉R₂₀, -C(O)R₁₇, -C(O)OR₁₇, -OC(O)R₁₇, -C(O)NR₁₉R₂₀, -NR₁₈C(O)R₁₇, -OP(O)(OR₁₇)₂, -SP(O)(OR₁₇)₂, -SR₁₇, -S(O)_pR₁₇, -OS(O)_pR₁₇, -S(O)_pOR₁₇, -NR₁₈S(O)_pR₁₇ или -S(O)_pNR₁₉R₂₀. В одном аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой -OR₁₇. В одном аспекте, R₁ и R₂ оба представляют собой -NR₁₉R₂₀. 40

В другом варианте соединений, представленных формулами (I)-(XIII), (XV) или (XVI), каждый из R₃ и R₄ представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклик. В одном аспекте, каждый из R₃ и R₄ представляется собой алкильную группу. В другом аспекте, каждый из R₃ и R₄ 45 представляет собой метил или этил. 50

В другом варианте соединений, представленных формулами (I), (III), (IV), (VII), (X), (XIII), (XV) или (XVI), R₅ представляет собой -Н и R₆ представляет собой -Н, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклик. В одном аспекте, R₆ представляет собой -Н или метил.

В другом варианте соединений, представленных формулами (I), (III), (IV), (VII), (X), (XIII), (XV) или (XVI), каждый из R₁ и R₂ представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил; и каждый из R₃ и R₄ представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклик.

В другом варианте соединений, представленных формулами (I), (III), (IV), (VII), (X), (XIII), (XV) или (XVI), R₅ представляет собой -Н и R₆ представляет собой -Н, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклик; и каждый из R₃ и R₄ представляет собой алкильную группу.

В другом варианте соединений, представленных формулами (I), (III), (IV), (VII), (X), (XIII), (XV) или (XVI), каждый из R₁ и R₂ представляет собой замещенную или незамещенную фенильную группу и каждый из R₃ и R₄ представляет собой метил или этил.

В другом варианте соединений, представленных формулами (I), (III), (IV), (VII), (X), (XIII), (XV) или (XVI), R₁ и R₂ оба представляют собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклик; R₅ представляет собой -Н; и R₆ представляет собой -Н или необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклик.

В другом варианте соединений, представленных формулами (I), (III), (IV), (VII), (X), (XIII), (XV) или (XVI), R₁ и R₂ оба представляют собой C3-C8 циклоалкильную группу, необязательно замещенную как минимум одной алкильной группой; R₃ и R₄ оба представляют собой алкильную группу; и R₆ представляет собой -Н или метил.

В другом варианте соединений, представленных формулами (I), (III), (IV), (VII) или (XIII), R₁₃ представляет собой ковалентную связь.

5 В другом варианте соединений, представленных формулами (I), (III), (IV), (VII) или (XIII), R₁₃ представляет собой -CH₂CH₂CH₂- или -CH₂CH₂.

10 В другом варианте соединений, представленных формулами (I), (III), (IV), (VII) или (XIII), R₁₃ представляет собой -C(R₇)(R₈)- .

15 В другом варианте соединений, представленных формулами (II), (V), (VI), (VIII) или (IX),

R₁ и R₂ оба представляют собой фенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

20 R₁ и R₂ оба представляют собой фенил; R₃ и R₄ оба представляют собой этил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

R₁ и R₂ оба представляют собой 4-цианофенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ представляет собой метил; R₈ представляет собой -H;

25 R₁ и R₂ оба представляют собой 4-метоксифенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

R₁ и R₂ оба представляют собой фенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ представляет собой метил; R₈ представляет собой -H;

30 R₁ и R₂ оба представляют собой фенил; R₃ и R₄ оба представляют собой этил; R₇ представляет собой метил; R₈ представляет собой -H;

R₁ и R₂ оба представляют собой 4-цианофенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

35 R₁ и R₂ оба представляют собой 2,5-диметоксифенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

R₁ и R₂ оба представляют собой 2,5-диметоксифенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ представляет собой метил; R₈ представляет собой -H;

40 R₁ и R₂ оба представляют собой 3-цианофенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

R₁ и R₂ оба представляют собой 3-фторфенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

45 R₁ и R₂ оба представляют собой 4-хлорфенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ представляет собой метил; R₈ представляет собой -H;

50 R₁ и R₂ оба представляют собой 2-диметоксифенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

R₁ и R₂ оба представляют собой 3-метоксифенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

R_1 и R_2 оба представляют собой 2,3-диметоксифенил; R_3 и R_4 оба представляют собой метил; R_7 и R_8 оба представляют собой $-H$:

R_1 и R_2 оба представляют собой 2,3-диметоксифенил; R_3 и R_4 оба представляют собой метил; R_7 представляет собой метил; R_8 представляет собой -Н;

¹⁰ R₁ и R₂ оба представляют собой 2,5-дифторфенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H.

R_1 и R_2 оба представляют собой 2,5-дифторфенил; R_3 и R_4 оба представляют собой метил; R_5 представляет собой метил; R_6 представляет собой -Н:

R_1 и R_2 оба представляют собой 2,5-дихлорфенил; R_3 и R_4 оба представляют собой метил; R_5 и R_6 оба представляют собой H :

*R*₁ и *R*₂ оба представляют собой 2,5-диметилфенил; *R*₃ и *R*₄ оба представляют собой метил; *R*₅ и *R*₆ оба представляют собой -H;

R_1 и R_2 оба представляют собой 2,5-диметоксифенил; R_3 и R_4 оба представляют собой метил; R_5 и R_6 оба представляют собой H :

²⁵ R₁ и R₂ оба представляют собой фенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой H:

R_1 и R_2 оба представляют собой 2,5-диметоксифенил; R_3 и R_4 оба представляют собой метил; R_5 представляет собой H .

R_1 и R_2 оба представляют собой циклопропил; R_3 и R_4 оба представляют собой метил; R_7 – R_{10} оба представляют собой H .

³⁵ R₁ и R₂ оба представляют собой циклопропил; R₃ и R₄ оба представляют собой этил; R₇ и R₈ — бензил.

R_1 и R_2 оба представляют собой циклопропил; R_3 и R_4 оба представляют собой метил; R_7 — боронато- E ; R_8 — боронато- H .

⁴⁰ R₁ и R₂ оба представляют собой 1-метилциклогексил; R₃ и R₄ оба представляют собой

R_1 и R_2 оба представляют собой 1-метилциклогексил; R_3 и R_4 оба представляют собой

R_1 и R_2 оба представляют собой 1-метилциклогексил; R_3 и R_4 оба представляют собой

*R*₁ и *R*₂ оба представляют собой 1-метилциклогексил; *R*₃ и *R*₄ оба представляют собой -H;

метил, K₇ представляет собой *n*-пропил и K₈ представляет собой -Н;

R₁ и R₂ оба представляют собой 1-метилциклогексил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой метил;

5 R₁ и R₂ оба представляют собой 1-метилциклогексил; R₃ и R₄ оба представляют собой этил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

R₁ и R₂ оба представляют собой 1-метилциклогексил; R₃ представляет собой метил и R₄ представляет собой этил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

10 R₁ и R₂ оба представляют собой 2-метилциклогексил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

R₁ и R₂ оба представляют собой 2-фенилциклогексил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

15 R₁ и R₂ оба представляют собой 1-фенилциклогексил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

R₁ и R₂ оба представляют собой циклобутил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

20 R₁ и R₂ оба представляют собой циклопентил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

R₁ и R₂ оба представляют собой циклогексил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

25 R₁ и R₂ оба представляют собой циклогексил; R₃ и R₄ оба представляют собой фенил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

R₁ и R₂ оба представляют собой метил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

30 R₁ и R₂ оба представляют собой метил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

R₁ и R₂ оба представляют собой метил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

35 R₁ и R₂ оба представляют собой метил; R₃ и R₄ оба представляют собой *трем*-бутил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

R₁ и R₂ оба представляют собой метил; R₃ и R₄ оба представляют собой фенил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

40 R₁ и R₂ оба представляют собой *трем*-бутил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

R₁ и R₂ представляют собой этил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H; или

45 R₁ и R₂ оба представляют собой *n*-пропил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H.

50 В другом варианте соединений, представленных формулой (III) или (IV), Z₁ и Z₂ оба представляют собой O.

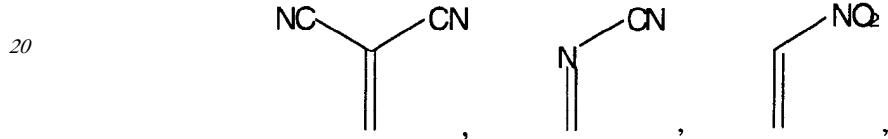
В другом варианте соединений, представленных формулой (III) или (IV), Z_1 и Z_2 оба представляют собой S.

⁵ В другом варианте соединений, представленных формулой (III) или (IV), Z_3 и Z_4 оба представляют собой O.

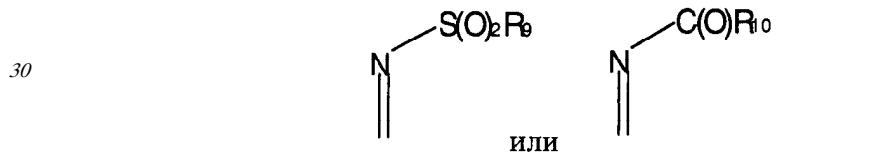
В другом варианте соединений, представленных формулой (III) или (IV), Z_3 и Z_4 оба представляют собой S.

¹⁰ В другом варианте соединений, представленных формулой (III) или (IV), каждый из R_9 , R_{10} и R_{11} независимо представляет собой –H или необязательно замещенный алкил.

¹⁵ В другом варианте соединений, представленных формулой (III), X_3 и X_4 оба представляют собой



²⁵

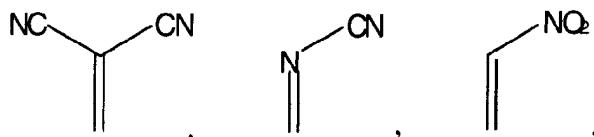


³⁵ В другом варианте соединений, представленных формулой (IV), X_1 и X_2 оба представляют собой

⁴⁰

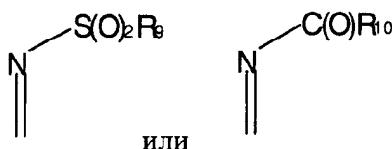
⁴⁵

⁵⁰



5

10



15

В другом варианте соединений, представленных формулой (V), X_3 и X_4 оба

20

представляют собой

Более конкретно, R_9 представляет собой необязательно замещенный алкил. Еще более конкретно, R_9 представляет собой метил.

25

В другом варианте соединений, представленных формулой (VII), X_5 представляет собой $-\text{S(O)}_2\text{OS(O)}_2-$, $-\text{S(O)}_2\text{SS(O)}_2-$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}_5\text{)S(O)}_2$, $\text{P(O)(OR}_{12}\text{)OP(O)(OR}_{12}\text{)}$, $-\text{P(O)(OR}_{12}\text{)SP(O)(OR}_{12}\text{)}$ или $-\text{P(O)(OR}_{12}\text{)N(R}_5\text{)P(O)(OR}_{12}\text{)}$.

В другом варианте соединений, представленных формулой (VII), (X), (XII), (XIV), (XV) или (XVI), обе группы Z представляют собой S .

30

В другом варианте соединений, представленных формулой (VII), (X), (XII), (XIV), (XV) или (XVI), обе группы Z представляют собой O .

В другом варианте соединений, представленных формулой (VII), X_5 представляет собой $-\text{S(O)}-$, $-\text{S(O)}_2-$ или $-\text{P(O)(OR}_{12}\text{)}$. В одном аспекте, X_5 представляет собой $-\text{S(O)}_2-$.

35

В одном аспекте, X_5 представляет собой $-\text{P(O)(OR}_{12}\text{)}$.

В другом варианте соединений, представленных формулой (VII), X_5 представляет собой $-\text{S(O)}_2\text{R}_{13}\text{S(O)}_2-$ или $-\text{P(O)(OR}_{12}\text{)R}_{13}\text{P(O)(OR}_{12}\text{)}$. В одном аспекте, X_5 представляет собой $-\text{S(O)}_2\text{R}_{13}\text{S(O)}_2-$.

40

В одном аспекте, X_5 представляет собой $-\text{P(O)(OR}_{12}\text{)R}_{13}\text{P(O)(OR}_{12}\text{)}$.

В другом варианте соединений, представленных формулой (X), (XI) или (XII), X_6 представляет собой $-\text{O}-$ или $-\text{N(R}_5\text{)}$. В одном аспекте, X_6 представляет собой $-\text{O}-$ или $-\text{NH}-$.

45

В одном аспекте, X_6 представляет собой $-\text{O}-$. В одном аспекте, X_6 представляет собой $-\text{NH}-$.

50

В другом варианте соединений, представленных формулой (X), (XI) или (XII), X₆ представляет собой -S-.

5 В другом варианте соединений, представленных формулой (X), (XI) или (XII), X₆ представляет собой -C(R₅)₂-.

10 В другом варианте соединений, представленных формулой (X) или (XI), X₉ и X₁₀ оба представляют собой -CH-.

15 В другом варианте соединений, представленных формулой (X) или (XI), X₉ и X₁₀ независимо представляют собой -CH-, -C(CH₃)- или -C(CH₂CH₃)-.

19 В другом варианте соединений, представленных формулой (X), (XI) или (XII),

15 R₁ и R₂ оба представляют собой фенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;

R₁ и R₂ оба представляют собой фенил; R₃ и R₄ оба представляют собой этил;

20 R₁ и R₂ оба представляют собой 4-цианофенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;

25 R₁ и R₂ оба представляют собой 4-метоксифенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;

R₁ и R₂ оба представляют собой 4-цианофенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;

30 R₁ и R₂ оба представляют собой 3-цианофенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;

R₁ и R₂ оба представляют собой 3-фторфенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;

35 R₁ и R₂ оба представляют собой 4-хлорфенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;

R₁ и R₂ оба представляют собой 2-диметоксифенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;

40 R₁ и R₂ оба представляют собой 3-метоксифенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;

R₁ и R₂ оба представляют собой 2,3-диметоксифенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;

45 R₁ и R₂ оба представляют собой 2,5-дифторфенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;

R₁ и R₂ оба представляют собой 2,5-диметоксифенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;

50

- R₁ и R₂ оба представляют собой 2,5-дихлорфенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- 5 R₁ и R₂ оба представляют собой 2,5-диметилфенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- R₁ и R₂ оба представляют собой циклопропил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- 10 R₁ и R₂ оба представляют собой циклопропил; R₃ и R₄ оба представляют собой этил;
- R₁ и R₂ оба представляют собой 1-метилциклопропил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- 15 R₁ и R₂ оба представляют собой 1-метилциклопропил; R₃ и R₄ оба представляют собой этил;
- R₁ и R₂ оба представляют собой 1-метилциклопропил; R₃ представляет собой метил и R₄ представляет собой этил;
- 20 R₁ и R₂ оба представляют собой 2-метилциклопропил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- R₁ и R₂ оба представляют собой 2-фенилциклопропил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- 25 R₁ и R₂ оба представляют собой 1-фенилциклопропил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- R₁ и R₂ оба представляют собой циклобутил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- 30 R₁ и R₂ оба представляют собой циклопентил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- R₁ и R₂ оба представляют собой циклогексил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- 35 R₁ и R₂ оба представляют собой циклогексил; R₃ и R₄ оба представляют собой фенил;
- R₁ и R₂ оба представляют собой метил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- 40 R₁ и R₂ оба представляют собой метил; R₃ и R₄ оба представляют собой *трет*-бутил;
- R₁ и R₂ оба представляют собой метил; R₃ и R₄ оба представляют собой фенил;
- 45 R₁ и R₂ оба представляют собой метил; R₃ и R₄ оба представляют собой *трет*-бутил;
- R₁ и R₂ оба представляют собой метил; R₃ и R₄ оба представляют собой фенил;
- 50 R₁ и R₂ оба представляют собой *трет*-бутил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;

R₁ и R₂ представляют собой этил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; или R₁ и R₂ оба представляют собой *n*-пропил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил.

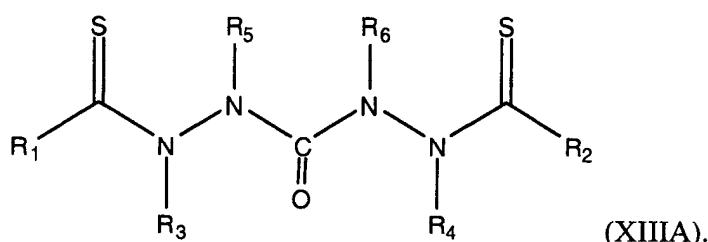
5 В другом варианте соединений, представленных формулой (XI) или (XII), X₇ и X₈ оба представляют собой —O- или -N(R₅)-. В одном аспекте, X₇ и X₈ оба представляют собой —N(H)-. В одном аспекте, X₇ и X₈ оба представляют собой —O-.

10 В другом варианте соединений, представленных формулой (XI) или (XII), X₇ и X₈ оба представляют собой —S-.

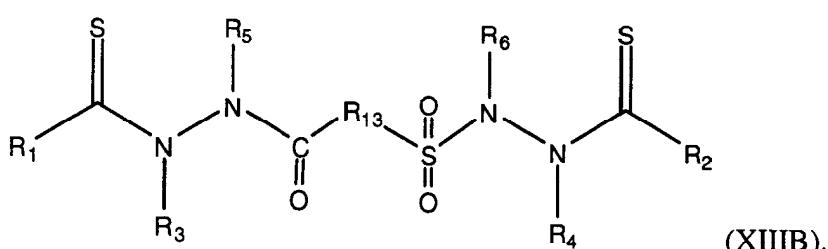
В другом варианте соединений, представленных формулой (XI) или (XII), X₇ и X₈ оба представляют собой —C(R₅)₂-.

15 В другом варианте соединений, представленных формулой (XI) или (XII), X₁₁ и X₁₂ оба представляют собой N.

20 В другом варианте соединений, представленных формулой (XIII), соединения представлены формулой (XIIIA):

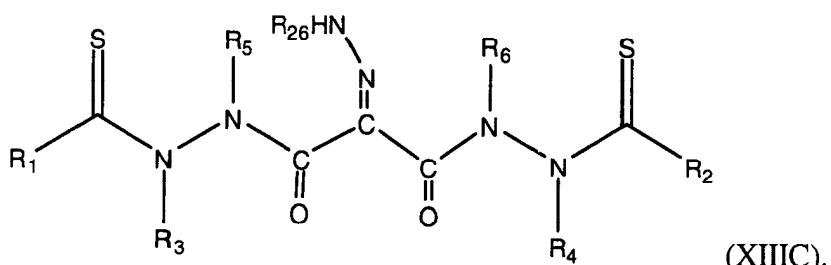


25 В другом варианте соединений, представленных формулой (XIII), соединения 30 представлены формулой (XIIIB):



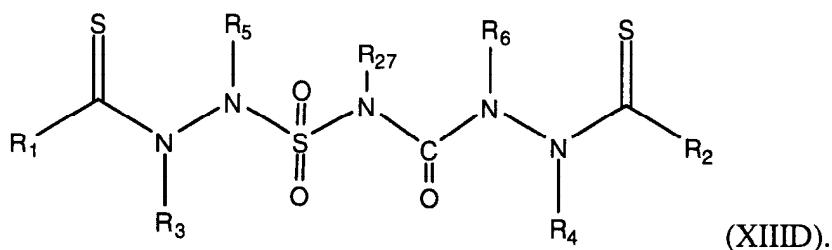
35 Более конкретно, R₁₃ представляет собой замещенную или незамещенную C1-C6 алкиленовую группу. Еще более конкретно, R₁₃ представляет собой —CH₂-.

40 В другом варианте соединений, представленных формулой (XIII), соединения представлены формулой (XIIIC):



Более конкретно, R₂₆ представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную (например, нижним алкилом, нижним алкенилом, нижним алкинилом, C3-C8 циклоалкилом, C3-C8 циклоалкенилом, фенилом (необязательно замещенным одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -OH), бензила (необязательно замещенного одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -OH), нижнего галогеналкила, -C(O)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)R₃₁, галогена, -OR₃₀, -SR₃₀, циано, нитро, галогеналкокси, -C(O)R₃₀, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₀ и -OC(O)R₃₀) или C1-C6 алкильную группу, необязательно замещенную (например, нижним алкилом, нижним алкенилом, нижним алкинилом, C3-C8 циклоалкилом, C3-C8 циклоалкенилом, фенилом (необязательно замещенным одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -OH), бензила (необязательно замещенного одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -OH), нижнего галогеналкила, -C(O)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)R₃₁, галоген, -OR₃₀, -SR₃₀, циано, нитро, галогеналкокси, -C(O)R₃₀, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₀ и -OC(O)R₃₀).

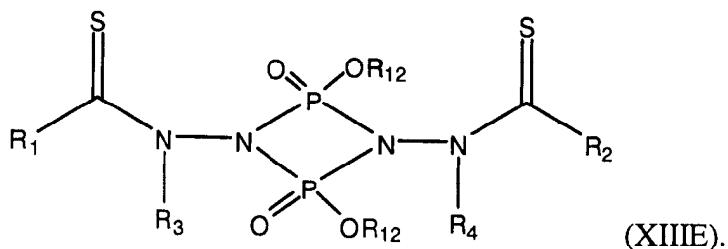
В другом варианте соединений, представленных формулой (XIII), соединения представлены формулой (XIIID):



Более конкретно, R₂₇ представляет собой -H.

В другом варианте соединений, представленных формулой (XIII), соединения представлены формулой (XIIIE):

5



10

15

20

25

30

35

Более конкретно, R_{12} представляет собой алкильную группу, необязательно замещенную (например, нижним алкилом, нижним алкенилом, нижним алкинилом, С3-С8 циклоалкилом, С3-С8 циклоалкенилом, фенилом (необязательно замещенным одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и $-OH$), нижнего галогеналкила, $-C(O)NR_{28}R_{29}$, $-NR_{30}C(O)R_{31}$, галогена, $-OR_{30}$, $-SR_{30}$, циано, нитро, галогеналкокси, $-C(O)R_{30}$, $-NR_{28}R_{29}$, $-C(O)OR_{30}$ и $-OC(O)R_{30}$) или фенильной группы, необязательно замещенной (например, нижним алкилом, нижним алкенилом, нижним алкинилом, С3-С8 циклоалкилом, С3-С8 циклоалкенилом, фенилом (необязательно замещенным одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и $-OH$), бензила (необязательно замещенного одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и $-OH$), нижнего галогеналкила, $-C(O)NR_{28}R_{29}$, $-NR_{30}C(O)R_{31}$, галогена, $-OR_{30}$, $-SR_{30}$, циано, нитро, галогеналкокси, $-C(O)R_{30}$, $-NR_{28}R_{29}$, $-C(O)OR_{30}$ и $-OC(O)R_{30}$). Более конкретно, R^{12} представляет собой фенильную группу.

40

45

50

В другом варианте соединений, представленных формулой (XIII), (XIIIA), (XIIIB), (XIIIC), (XIIID) или (XIIIE), каждый из R_1 и R_2 представляет собой арильную группу, необязательно замещенную (например, нижним алкилом, нижним алкенилом, нижним алкинилом, С3-С8 циклоалкилом, С3-С8 циклоалкенилом, фенилом (необязательно замещенным одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и $-OH$), бензила (необязательно замещенного одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и $-OH$), нижнего галогеналкила, $-C(O)NR_{28}R_{29}$, $-NR_{30}C(O)R_{31}$, галогена, $-OR_{30}$, $-SR_{30}$, циано, нитро, галогеналкокси, $-C(O)R_{30}$, $-NR_{28}R_{29}$, $-C(O)OR_{30}$ и $-OC(O)R_{30}$).

-OH), нижнего галогеналкила, -C(O)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)R₃₁, галоген, -OR₃₀, -SR₃₀, циано, нитро, галогеналкокси, -C(O)R₃₀, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₀ и -OC(O)R₃₀); и каждый из R₃ и R₄ представляет собой алкильную группу, необязательно замещенную (например, нижним алкилом, нижним алкенилом, нижним алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, C₃-C₈ циклоалкенилом, фенилом (необязательно замещенным одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -OH), бензилом (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -OH), нижним галогеналкилом, -C(O)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)R₃₁, галоген, -OR₃₀, -SR₃₀, циано, нитро, галогеналкокси, -C(O)R₃₀, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₀ и -OC(O)R₃₀). Более конкретно, каждый из R₁ и R₂ представляет собой необязательно замещенный фенил; и каждый из R₃ и R₄ представляет собой метил или этил. Даже более конкретно, для формул (XIII), (XIIIA), (XIIIB), (XIIIC), (XIID) R₅ и R₆ оба представляют собой -H.

В другом варианте соединений, представленных формулой (XIII), (XIIIA), (XIIIB), (XIIIC), (XIID) или (XIIIE),

R₁ и R₂ оба представляют собой фенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;

R₁ и R₂ оба представляют собой фенил; R₃ и R₄ оба представляют собой этил;

R₁ и R₂ оба представляют собой 4-цианофенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;

R₁ и R₂ оба представляют собой 4-метоксифенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;

R₁ и R₂ оба представляют собой 4-цианофенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;

R₁ и R₂ оба представляют собой 2,5-диметоксифенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;

R₁ и R₂ оба представляют собой 3-цианофенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;

R₁ и R₂ оба представляют собой 3-фторфенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;

R₁ и R₂ оба представляют собой 4-хлорфенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;

- R₁ и R₂ оба представляют собой 2-диметоксифенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- 5 R₁ и R₂ оба представляют собой 3-метоксифенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- R₁ и R₂ оба представляют собой 2,3-диметоксифенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- 10 R₁ и R₂ оба представляют собой 2,5-дифторфенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- R₁ и R₂ оба представляют собой 2,5-дихлорфенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- 15 R₁ и R₂ оба представляют собой 2,5-диметилфенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- R₁ и R₂ оба представляют собой циклопропил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- 20 R₁ и R₂ оба представляют собой циклопропил; R₃ и R₄ оба представляют собой этил;
- R₁ и R₂ оба представляют собой 1-метилциклопропил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- 25 R₁ и R₂ оба представляют собой 1-метилциклопропил; R₃ и R₄ оба представляют собой этил;
- R₁ и R₂ оба представляют собой 1-метилциклопропил; R₃ представляет собой метил и R₄ представляет собой этил;
- 30 R₁ и R₂ оба представляют собой 2-метилциклопропил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- R₁ и R₂ оба представляют собой 2-фенилциклопропил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- 35 R₁ и R₂ оба представляют собой 1-фенилциклопропил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- R₁ и R₂ оба представляют собой циклобутил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- 40 R₁ и R₂ оба представляют собой циклопентил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- R₁ и R₂ оба представляют собой циклогексил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;
- 45 R₁ и R₂ оба представляют собой циклогексил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;

R₁ и R₂ оба представляют собой циклогексил; R₃ и R₄ оба представляют собой фенил;

5 R₁ и R₂ оба представляют собой метил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;

R₁ и R₂ оба представляют собой метил; R₃ и R₄ оба представляют собой *трет*-бутил;

R₁ и R₂ оба представляют собой метил; R₃ и R₄ оба представляют собой фенил;

10 R₁ и R₂ оба представляют собой *трет*-бутил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил;

R₁ и R₂ представляют собой этил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; или

15 R₁ и R₂ оба представляют собой *n*-пропил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил.

Более конкретно, для формул (XIII), (XIIIА), (XIIIВ), (XIIIС) или (XIIIД), R₅ и R₆ оба представляют собой -Н.

20 В другом варианте соединений, представленных формулой (XIV), (XV) или (XVI), X₁₄ представляет собой -C(O)-.

В другом варианте соединений, представленных формулой (XIV), (XV) или (XVI), X₁₄ представляет собой -S(O)-.

25 В другом варианте соединений, представленных формулой (XIV), (XV) или (XVI), X₁₄ представляет собой -S(O)₂-.

30 В другом варианте соединений, представленных формулой (XIV), (XV) или (XVI), X₁₄ представляет собой -P(O)(OR₁₂)-.

35 В другом варианте соединений, представленных формулой (XV) или (XVI), каждый из R₂₄ и R₂₅ представляет собой алкильную группу. В одном аспекте, каждый из R₂₄ и R₂₅ представляет собой метил или этил.

В другом варианте соединений, представленных формулой (XV) или (XVI), каждый из R₂₄ и R₂₅ представляет собой -Н.

40 Примеры соединений по изобретению представлены в табл. 1 ниже, в том числе таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, клатраты, гидраты, полиморфы или пролекарства приведенных структур.

45

50

Таблица 1

Соединение №	Структура
5 1	
10 2	
15 3	
20 4	
25 5	
30 6	
35 7	
40 45 50	

5	8
10	9
15	10
20	11
25	12
30	13
35	14
40	
45	

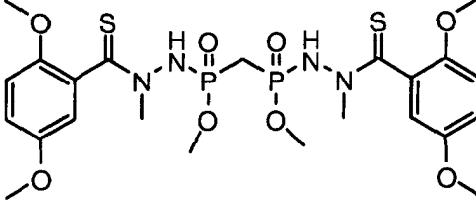
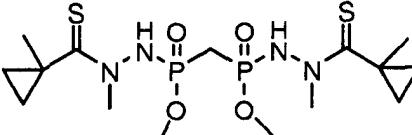
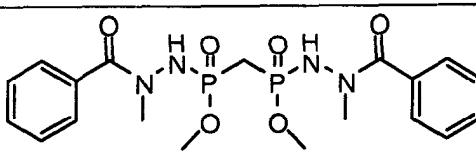
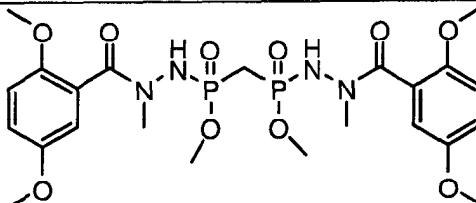
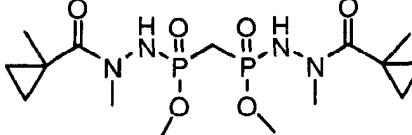
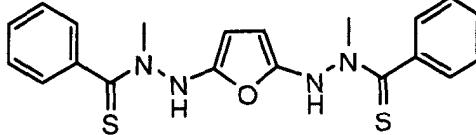
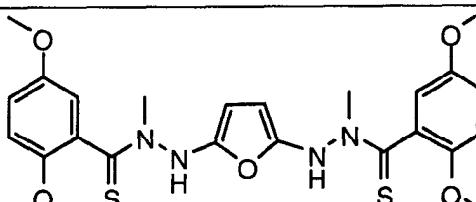
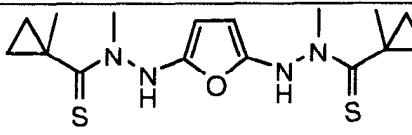
50

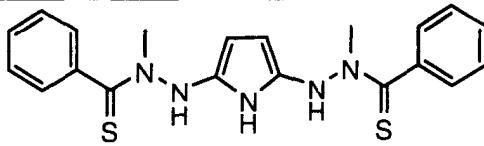
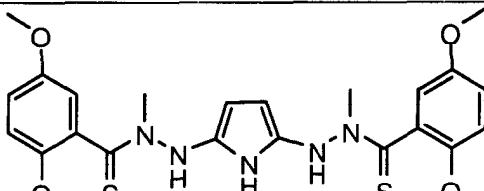
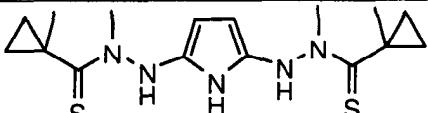
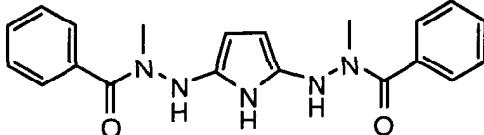
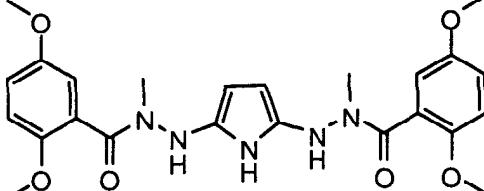
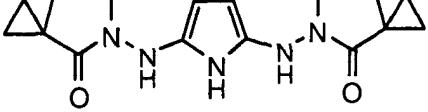
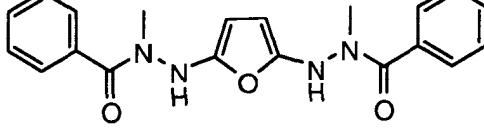
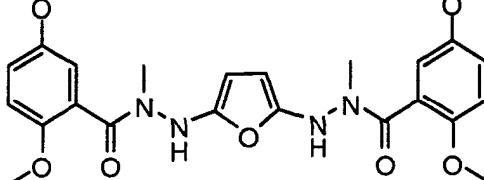
5	15
10	16
15	17
20	18
25	19
30	20
35	21
40	22
45	

50

5	<p>23</p>
10	<p>24</p>
15	<p>25</p>
20	<p>26</p>
25	<p>27</p>
30	<p>28</p>
35	<p>29</p>
40	<p>30</p>

50

5	31 
10	32 
15	33 
20	34 
25	35 
30	36 
35	37 
40	38 
45	

5	39 
10	40 
15	41 
20	42 
25	43 
30	44 
35	45 
40	46 

50

47	
5 48	
10 49	
15 50	
20 51	
25 52	
30 53	
35 54	
40	
45	

50

5	<p>55</p>
10	<p>56</p>
15	<p>57</p>
20	<p>58</p>
25	<p>59</p>
30	<p>60</p>
35	<p>61</p>
40	<p>62</p>
45	<p>63</p>
50	

5	64
10	65
15	66
20	67
25	68
30	69
35	70
40	71
45	72
50	

В одном варианте соединения по изобретению не включают соединений, раскрытых в патентах и патентных заявках, перечисленных в табл. 2.

5

Таблица 2

Номер патента или патентной заявки	Номер публикации	Дата подачи	Дата публикации
U.S. 6,800,660	U.S. 2005/0009920	10 июля 2002 г.	26 июня 2003 г.
U.S. 7,037,940	U.S. 2003/0119914	14 мая 2004 г.	13 января 2005 г.
U.S. 11/244,324	U.S. 2006/0122183	5 октября 2005 г.	8 июня 2006 г.
U.S. 6,762,204	U.S. 2003/0045518	10 июля 2002 г.	6 марта 2003 г.
U.S. 6,924,312	U.S. 2003/0195258	15 января 2003 г.	16 октября 2003 г.
U.S. 7,001,923	U.S. 2004/0235909	18 марта 2004 г.	25 ноября 2004 г.
U.S. 11/244,427	U.S. 2006/0116374	5 октября 2005 г.	1 июня 2006 г.
U.S. 6,825,235	U.S. 2003/0069225	10 июля 2002 г.	10 апреля 2003 г.
U.S. 7,074,952	U.S. 2004/0229952	24 марта 2004 г.	18 ноября 2004 г.
U.S. 11/440,429	Не опубликован	24 мая 2006 г.	Не опубликован
U.S. 11/157,213	U.S. 2006/0135595	20 июня 2005 г.	22 июня 2006 г.
U.S. 11/432,307	Не опубликован	11 мая 2006 г.	Не опубликован

35

В данном описании термин “алкил” обозначает насыщенные не циклические углеводородные радикалы с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащие от 1 до 10 атомов углерода. Характерные примеры насыщенных алкилов с неразветвленной цепью включают метил, этил, *n*-пропил, *n*-бутил, *n*-пентил, *n*-гексил, *n*-гептил, *n*-октил, *n*-нонил и *n*-декил; тогда как насыщенные алкилы с разветвленной цепью включают изопропил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, изопентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилбутил, 2,3-диметилпентил, 2,4-диметилпентил, 2,3-диметилгексил, 2,4-диметилгексил, 2,5-диметилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,2-диметилгексил, 3,3-диметилпентил, 3,3-диметилгексил, 4,4-диметилгексил, 2-этилпентил, 3-этилпентил, 2-этилгексил, 3-этилгексил, 4-этилгексил, 2-метил-2-

5 этилпентил, 2-метил-3-этилпентил, 2-метил-4-этилпентил, 2-метил-2-этилгексил, 2-
метил-3-этилгексил, 2-метил-4-этилгексил, 2,2-диэтилпентил, 3,3-диэтилгексил, 2,2-
диэтилгексил, 3,3-диэтилгексил и т. п. Термин “(С₁-С₆)алкил” обозначает насыщенные
не циклические углеводородные радикалы с неразветвленной или разветвленной цепью,
содержащие от 1 до 6 атомов углерода. Характерными примерами (С₁-С₆)алкильных
групп являются показанные выше группы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода.
10 Алкильные группы, включенные в соединения по данному изобретению, могут быть
необязательно замещены одним или больше заместителей.

15 В данном описании термин “алкенил” обозначает насыщенные не циклические
углеводородные радикалы с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащие от
2 до 10 атомов углерода и как минимум одну двойную углерод-углеродную связь.
Характерные примеры (С₂-С₁₀)алкенилов с неразветвленной и разветвленной цепью
включают винил, аллил, 1-бутенил, 2-бутенил, изобутиленил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-
20 метил-1-бутенил, 2-метил-2-бутенил, 2,3-диметил-2-бутенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-
гексенил, 1-гептенил, 2-гептенил, 3-гептенил, 1-октенил, 2-октенил, 3-октенил, 1-
ноненил, 2- ноненил, 3- ноненил, 1-деценил, 2-деценил, 3-деценил и т. п. Алкенильные
25 группы могут быть необязательно замещены одним или больше заместителей.

30 В данном описании термин “алкинил” обозначает насыщенные не циклические
углеводородные радикалы с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащие от
2 до 10 атомов углерода и как минимум одну тройную углерод-углеродную связь.
Характерные примеры алкинилов с неразветвленной и разветвленной цепью включают
ацетиленил, пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-метил-1-
35 бутинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 5-гексинил, 1-гептинил, 2-гептинил, 6-
гептинил, 1-октинил, 2-октинил, 7-октинил, 1-нонинил, 2-нонинил, 8-нонинил, 1-
декинил, 2-декинил, 9-декинил и т. п. Алкинильные группы могут быть необязательно
замещены одним или больше заместителями.

40 В данном описании термин “циклоалкил” обозначает насыщенный, моно- или
полициклический алкильный радикал, содержащий от 3 до 20 атомов углерода.
Характерные примеры циклоалкила включают циклопропил, 1-метилциклогексил,
45 циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил,
циклодецил, октагидро-пенталенил и т. п. Циклоалкильные группы могут быть
необязательно замещены одним или больше заместителями. В некоторых вариантах,
циклоалкил включает от 3 до 10 атомов углерода. В некоторых вариантах, циклоалкил

включает от 3 до 8 атомов углерода. В некоторых вариантах, циклоалкил включает от 3 до 8 атомов углерода.

В данном описании термин “циклоалкенил” обозначает моно- или полициклический неароматических алкильный радикал, содержащий как минимум одну углерод-углеродную двойную связь в циклической системе и от 3 до 20 атомов углерода. Характерные примеры циклоалкенила включают циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептенил, циклогептадиенил, циклогептатриенил, циклооктенил, циклооктадиенил, циклооктатриенил, циклооктатетраенил, циклононенил, циклононадиенил, циклодеценил, циклодекадиенил, 1,2,3,4,5,8-гексагидронафталенил и т. п. Циклоалкенильные группы могут быть необязательно замещены одним или больше заместителями. В некоторых вариантах, циклоалкенил включает от 3 до 10 атомов углерода. В некоторых вариантах, циклоалкенил включает от 3 до 8 атомов углерода. В некоторых вариантах, циклоалкенил включает от 3 до 6 атомов углерода.

В данном описании термин “галогеналкил” обозначает алкильную группу, где один или больше (в том числе все) водородных радикалов заменены на атомы галогена, где каждый атом галогена независимо выбран из -F, -Cl, -Br и -I. Термин “галогенметил” обозначает метил, где от 1 до 3 водородных радикалов заменены на атом галогена. Характерные примеры галогеналкильных групп включают трифторметил, бромметил, 1,2-дихлорэтил, 4-йодбутил, 2-фторпентил и т. п.

В данном описании “аллокси” представляет алкильную группу, которая присоединена к другому фрагменту через кислородный linker.

В данном описании “галогеналлокси” представляет галогеналкильную группу, которая присоединена к другому фрагменту через кислородный linker.

В данном описании термин “ароматическое кольцо” или “арил” обозначает моноциклический или полициклический углеводородный радикал, содержащий минимум одно ароматическое кольцо. Примеры подходящих арильных групп включают, не ограничиваясь ими, фенил, толил, антраценил, флуоренил, инденил, азуленил и нафтил, а также конденсированные с бензольным кольцом карбоциклические фрагменты, такие как 5,6,7,8-тетрагидронафтил. Арильные группы могут быть необязательно замещены одним или больше заместителями. В одном варианте, арильная группа представляет собой 6-14-членное кольцо. В одном варианте, арильная группа

представляет собой моноциклическое кольцо, где кольцо содержит 6 атомов углерода и в данном описании называется “(С₆)арилом.”

В данном описании термин “арилалкил” обозначает арильную группу, которая 5 присоединена к другой группе через (С₁-С₆)алкиленовую группу. Характерные примеры арилалкильных групп включают бензил, 2-фенил-этил, нафт-3-ил-метил и т. п. Арилалкильные группы могут быть необязательно замещены одним или больше 10 заместителями.

В данном описании термин “алкилен” обозначает алкильную группу, которая имеет две точки присоединения. Термин “(С₁-С₆)алкилен” обозначает алкиленовую 15 группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. (С₁-С₆)Алкиленовые группы с неразветвленной цепью являются предпочтительными. Не ограничивающие примеры алкиленовых групп включают метилен (-CH₂-), этилен (-CH₂CH₂-), *n*-пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), изопропилен (-CH₂CH(CH₃)-) и т. п. Алкиленовые группы могут быть 20 необязательно замещены одним или больше заместителями.

В данном описании термин “гетероциклик” обозначает моноциклическую 25 (обычно 3-10-членную) или полициклическую (обычно 7-20-членную) гетероциклическую систему колец, которая представляет собой насыщенное кольцо или ненасыщенное неароматическое кольцо. 3-10-Членный гетероцикл может содержать до 5 гетероатомов; и 7-20-членный гетероцикл может содержать до 7 гетероатомов. 30 Обычно, гетероцикл содержит в кольце как минимум 1 атом углерода. Каждый гетероатом независимо выбран из азота, который может быть окисленным (например, N(O)) или четвертичным; кислорода; и серы, в том числе сульфоксид и сульфон. 35 Гетероцикл может быть присоединен через любой гетероатом или атом углерода. Характерные примеры гетероциклов включают морфолинил, тиоморфолинил, пираполидинонил, пираполидинил, пиперидинил, пиперазинил, гидантоинил, 40 валеролактамил, оксирианил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропирианил, тетрагидропиридинил, тетрагидропиримидинил, тетрагидротиофенил, тетрагидротиопирианил и т. п. Гетероатом может быть замещен защитной группой, известной средним специалистам в данной области, например, водород при атоме азота 45 может быть замещен *трет*-бутоксикарбонильной группой. Кроме того, гетероциклик может быть необязательно замещен одним или больше заместителями. Только стабильные изомеры таких замещенных гетероциклических групп включены в данное 50 определение. В некоторых вариантах, гетероциклик содержит от 3 до 10 атомов в кольце

и 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S. В некоторых вариантах, гетероциклик включает от 3 до 8 атомов в кольце и 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S. В некоторых вариантах, гетероциклик включает от 3 до 6 атомов в кольце и 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S.

В данном описании термин “гетероароматический”, “гетероарил” или подобные термины обозначает моноциклическое или полициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее атомы углерода в кольце и один или больше гетероатомов в кольце. Каждый гетероатом независимо выбран из азота, который может быть окисленным (например, N(O)) или четвертичным; кислорода; и серы, в том числе сульфоксид и сульфон. Характерные примеры гетероарильных групп включают пиридинил, 1-оксо-пиридинил, фуранил, бензо[1,3]диоксолил, бензо[1,4]диоксенил, тиенил, пирролил, оксазолил, имидазолил, тиазолил, изоксазолил, хинолинил, пиразолил, изотиазолил, пиридазинил, пирамидинил, пиразинил, триазинил, триазолил, тиадиазолил, изохинолинил, индазолил, бензоксазолил, бензофурил, индолизинил, имидазопиридинил, тетразолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензоксадиазолил, индолил, тетрагидроиндолил, азаиндолил, имидазопиридинил, хиназолинил, пуринил, пирроло[2,3]пирамидинил, пиразоло[3,4]пирамидинил, имидазо[1,2-а]пиридинил и бензотиенил. В одном варианте, гетероароматическое кольцо выбрано из 5-8-членных моноциклических гетероарильных колец. Положение присоединения гетероароматического или гетероарильного кольца к другой группе может находиться при любом атоме углерода или гетероатоме гетероароматических или гетероарильных колец. Гетероарильные группы могут быть необязательно замещены одним или больше заместителями.

В данном описании термин “(C₅)гетероарил” обозначает 5-членное ароматическое кольцо, где как минимум один атом в кольце представляет собой гетероатом, такой как, например, кислород, сера или азот. Характерные примеры (C₅)гетероарила включают фуранил, тиенил, пирролил, оксазолил имидазолил, тиазолил изоксазолил, пиразолил изотиазолил, пиразинил, триазолил, тиадиазолил и т. п.

В данном описании термин “(C₆)гетероарил” обозначает 6-членное ароматическое кольцо, где как минимум один атом в кольце представляет собой гетероатом, такой как, например, кислород, азот или сера. Характерные примеры (C₆)гетероарила включают пиридинил, пиридазинил, пиразинил, триазинил, тетразинил и т. п.

В данном описании термин “гетероарилалкил” обозначает гетероарильную группу, присоединенную к другой группе через (C_1 - C_6)алкилен. Характерные примеры гетероарилалкила включают 2-(пиридин-4-ил)-пропил, 2-(тиен-3-ил)-этил имидазол-4-ил-метил и т. п. Гетероарилалильные группы могут быть необязательно замещены одним или больше заместителями.

В данном описании термин “галоген” или “гало” обозначает -F, -Cl, -Br или -I.

Подходящие заместители для алкильных, алкиленовых, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, циклоалкенильных, гетероциклических, арильных, арилалкильных, гетероарильных и гетероарилалкильных групп — такие, которые образуют стабильное соединение по изобретению. Примеры заместителей для алкила, алкилена, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, гетероциклила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила включают необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный гетероарилалкил, галогеналкил, $-C(O)NR_{28}R_{29}$, $-C(S)NR_{28}R_{29}$, $-C(NR_{32})NR_{28}R_{29}$, $-NR_{30}C(O)R_{31}$, $-NR_{30}C(S)R_{31}$, $-NR_{30}C(NR_{32})R_{31}$, галоген, $-OR_{30}$, циано, нитро, галогеналкокси, $-C(O)R_{30}$, $-C(S)R_{30}$, $-C(NR_{32})R_{30}$, $-NR_{28}R_{29}$, $-C(O)OR_{30}$, $-C(S)OR_{30}$, $-C(NR_{32})OR_{30}$, $-OC(O)R_{30}$, $-OC(S)R_{30}$, $-OC(NR_{32})R_{30}$, $-NR_{30}C(O)NR_{28}R_{29}$, $-NR_{30}C(S)NR_{28}R_{29}$, $-NR_{30}C(NR_{32})NR_{28}R_{29}$, $-OC(O)NR_{28}R_{29}$, $-OC(S)NR_{28}R_{29}$, $-OC(NR_{32})NR_{28}R_{29}$, $-NR_{30}C(O)OR_{31}$, $-NR_{30}C(S)OR_{31}$, $-NR_{30}C(NR_{32})OR_{31}$, $-S(O)_hR_{30}$, $-OS(O)_pR_{30}$, $-NR_{30}S(O)_pR_{30}$, $-S(O)_pNR_{28}R_{29}$, $-OS(O)_pNR_{28}R_{29}$ или $-NR_{30}S(O)_pNR_{28}R_{29}$,

В некоторых вариантах, примеры заместителей для алкила, алкилена, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, гетероциклила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила включают алкил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: фенила, бензила, галогена, циано, нитро, амино, моно(низкий алкил)амино, ди(низкий алкил)амино, низкого алкокси, низкого галогеналкокси и $-OH$), алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: низкого алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(низкий алкил)амино, ди(низкий алкил)амино, низкого алкокси, низкого галогеналкокси и $-OH$), гетероарил, арилалкил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: низкого алкила, галогена,

циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего аллокси, нижнего галогеналкокси и -OH), гетероарилалкила, галогеналкила, -C(O)NR₂₈R₂₉, -C(S)NR₂₈R₂₉, -C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)R₃₁, -NR₃₀C(S)R₃₁, -NR₃₀C(NR₃₂)R₃₁, галогена, -OR₃₀, циано, нитро, галогеналкокси, -C(O)R₃₀, -C(S)R₃₀, -C(NR₃₂)R₃₀, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₀, -C(S)OR₃₀, -C(NR₃₂)OR₃₀, -OC(O)R₃₀, -OC(S)R₃₀, -OC(NR₃₂)R₃₀, -NR₃₀C(O)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(S)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -OC(O)NR₂₈R₂₉, -OC(S)NR₂₈R₂₉, -OC(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)OR₃₁, -NR₃₀C(S)OR₃₁, -NR₃₀C(NR₃₂)OR₃₁, -S(O)_hR₃₀, -OS(O)_pR₃₀, -NR₃₀S(O)_pR₃₀, -S(O)_pNR₂₈R₂₉, -OS(O)_pNR₂₈R₂₉ или -NR₃₀S(O)_pNR₂₈R₂₉.

Альтернативно, примеры заместителей включают нижний алкил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: фенила, бензила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего аллокси, нижнего галогеналкокси и -OH), нижнего алкенила, нижнего алкинила, С3-С8 циклоалкила, С3-С8 циклоалкенила, 3-8-членного гетероциклила, фенила (необязательно замещенного одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего аллокси, нижнего галогеналкокси и -OH), 5-6-членного гетероарила, нижнего арилалкила (такого как бензил, необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего аллокси, нижнего галогеналкокси и -OH), нижнего гетероарилалкила, нижнего галогеналкила, -C(O)NR₃₃R₂₉, -C(S)NR₃₃R₂₉, -C(NR₃₂)NR₃₃R₂₉, -NR₃₀C(O)R₃₁, -NR₃₀C(S)R₃₁, -NR₃₀C(NR₃₂)R₃₁, галогена, -OR₃₀, циано, нитро, галогеналкокси, -C(O)R₃₀, -C(S)R₃₀, -C(NR₃₂)R₃₀, -NR₃₃R₂₉, -C(O)OR₃₀, -C(S)OR₃₀, -C(NR₃₂)OR₃₀, -OC(O)R₃₀, -OC(S)R₃₀, -OC(NR₃₂)R₃₀, -NR₃₀C(O)NR₃₃R₂₉, -NR₃₀C(S)NR₃₃R₂₉, -NR₃₀C(NR₃₂)NR₃₃R₂₉, -OC(O)NR₃₃R₂₉, -OC(S)NR₃₃R₂₉, -OC(NR₃₂)NR₃₃R₂₉, -NR₃₀C(O)OR₃₁, -NR₃₀C(S)OR₃₁, -NR₃₀C(NR₃₂)OR₃₁, -S(O)_hR₃₀, -OS(O)_pR₃₀, -NR₃₀S(O)_pR₃₀, -S(O)_pNR₃₃R₂₉, -OS(O)_pNR₃₃R₂₉ и -NR₃₀S(O)_pNR₃₃R₂₉.

Альтернативно, примеры заместителей включают нижний алкил, нижний алкенил, нижний алкинил, С3-С8 циклоалкил, С3-С8 циклоалкенил, 3-8-членный гетероциклик, фенил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего аллокси, нижнего галогеналкокси и -OH), 5-6 членный гетероарил, нижний арилалкил (такой как бензил,

необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -OH), нижнего гетероарилалкила, нижнего галогеналкила, -C(O)NR₃₃R₂₉, -C(S)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)R₃₁, -NR₃₀C(S)R₃₁, галогена, -OR₃₀, -SR₃₀, циано, нитро, галогеналкокси, -C(O)R₃₀, -C(S)R₃₀, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₀, -C(S)OR₃₀, -OC(O)R₃₀, -OC(S)R₃₀, -OC(NR₃₂)R₃₀ и -NR₃₀C(O)NR₂₈R₂₉. Альтернативно, примеры заместителей включают нижний алкил, нижний алкенил, нижний алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, C₃-C₈ циклоалкенил, фенил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -OH), бензила (необязательно замещенного одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -OH), нижнего галогеналкила, -C(O)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)R₃₁, галогена, -OR₃₀, -SR₃₀, циано, нитро, галогеналкокси, -C(O)R₃₀, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₀ и -OC(O)R₃₀.

где R₂₈ и R₂₉, в каждом случае независимо, представляют собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклик, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероарилалкил; или R₂₈ и R₂₉, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероциклик или необязательно замещенный гетероарил;

R₃₀ и R₃₁ в каждом случае независимо, представляют собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклик, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероарилалкил; и

R₃₂, в каждом случае независимо, представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклик, необязательно замещенный

арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный гетероарилалкил, -C(O)R₃₀, -C(O)NR₂₈R₂₉, -S(O)_pR₃₀ или -S(O)_pNR₂₈R₂₉;

⁵ р равно 1 или 2; и

h представляет собой 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах, R₂₈ и R₂₉, в каждом случае независимо, представляют собой, H, алкил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: фенила, бензила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -OH), алкенила, алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₃-C₈ циклоалкенила, 3-8 членного гетероциклила, C₆-C₁₄ арила (необязательно замещенного одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -OH), 5-14 членного гетероарила, арилалкила (необязательно замещенного одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -OH) или гетероарилалкил; или R₂₈ и R₂₉, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8 членный гетероциклик или 5-6 членный гетероарил; R₃₀ и R₃₁ в каждом случае независимо, представляют собой, H, алкил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: фенила, бензила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -OH), алкенил, алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, C₃-C₈ циклоалкенил, 3-8 членный гетероциклик, C₆-C₁₄ арил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -OH), 5-14 членный гетероарил, арилалкил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -OH) или гетероарилалкил; и R₃₂, в каждом случае независимо, представляет собой, H, алкил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: фенила, бензила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего

алкокси, нижнего галогеналкокси и -ОН), алкенил, алкинил, С3-С8 циклоалкил, С3-С8 циклоалкенил, 3-8 членный гетероциклик, С6-С14 арил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, 5 галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -ОН), 5-14 членный гетероарил, арилалкил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, 10 состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -ОН) или гетероарилалкил, -С(О)R₃₀, -С(О)NR₂₈R₂₉, -S(О)_pR₃₀ или -S(О)_pNR₂₈R₂₉.

15 В некоторых вариантах, R₂₈ и R₂₉, в каждом случае независимо, представляют собой, Н, нижний алкил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: фенила, бензила, галогена, циано, нитро, амино, 20 моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -ОН), нижнего алкенила, нижнего алкинила, С3-С8 циклоалкил, С3-С8 циклоалкенил, 3-6 членный гетероциклик, фенил (необязательно замещенный одним или 25 больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -ОН), 5-6 членный гетероарил, нижний арилалкил (такой как бензил, необязательно замещенный одним или больше заместителей, 30 выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -ОН) или нижний гетероарилалкил, или R₂₈ и R₂₉, вместе с атомом 35 азота, к которому они присоединены, образуют 3-6 членный гетероциклик или 5-6 членный гетероарил; R₃₀ и R₃₁ в каждом случае независимо, представляют собой, Н, нижний алкил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных 40 из группы, состоящей из: фенила, бензила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -ОН), нижнего алкенила, нижнего алкинила, С3-С8 циклоалкил, С3-С8 циклоалкенил, 3- 45 6 членный гетероциклик, фенил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -ОН), 5-6 членный гетероарил, нижний арилалкил (такой как 50 бензил, необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из

группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -ОН) или нижний гетероарилалкил; и R₃₂, в каждом случае независимо, представляет собой, Н, нижний алкил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -ОН), нижний алкенил, нижний алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, C₃-C₈ циклоалкенил, 3-6 членный гетероциклик, фенил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -ОН), 5-6 членный гетероарил, нижний арилалкил (такой как бензил, необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -ОН) или нижнего гетероарилалкил, -C(O)R₃₀, -C(O)NR₂₈R₂₉, -S(O)_pR₃₀ или -S(O)_pNR₂₈R₂₉.

В некоторых вариантах, R₂₈ и R₂₉, в каждом случае независимо, представляют собой, Н, нижний алкил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: фенила, бензила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -ОН), нижний алкенил, нижний алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ циклоалкенил, фенил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -ОН) или нижний арилалкил (такой как бензил, необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -ОН); или R₂₈ и R₂₉, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклик или 5-6-членный гетероарил; R₃₀ и R₃₁, в каждом случае независимо, представляют собой, Н, нижний алкил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: фенила, бензила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -ОН), нижний алкенил, нижний алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ циклоалкенил,

фенил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -OH) или нижний арилалкил (такой как бензил, необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -OH); и R₃₂, в каждом случае независимо, представляет собой, H, нижний алкил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: фенила, бензила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -OH), нижний алкенил, нижний алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ циклоалкенил, фенил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -OH), нижний арилалкил (такой как бензил, необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -OH), -C(O)R₃₀, -C(O)NR₂₈R₂₉, -S(O)_pR₃₀ или -S(O)_pNR₂₈R₂₉.

В некоторых вариантах, R₂₈ и R₂₉, в каждом случае независимо, представляют собой, H, нижний алкил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: фенила, бензила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -OH), нижний алкенил, нижний алкинил, фенил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -OH) или бензил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -OH); или R₂₈ и R₂₉, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6 членный гетероциклик или 5-6 членный гетероарил; R₃₀ и R₃₁ в каждом случае независимо, представляют собой, H, нижний алкил (необязательно замещенный одним

или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: фенила, бензила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, 5
нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и -OH), нижний алкенил, нижний алкинил, фенил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и 10
-OH) или бензил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и 15
-OH); и R₃₂, в каждом случае независимо, представляет собой, H, нижний алкил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: фенила, бензила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и 20
-OH), нижний алкенил, нижний алкинил, фенил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и 25
-OH) или бензил (необязательно замещенный одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из: нижнего алкила, галогена, циано, нитро, амино, моно(нижний алкил)амино, ди(нижний алкил)амино, нижнего алкокси, нижнего галогеналкокси и 30
-OH), -C(O)R₃₀, -C(O)NR₂₈R₂₉, -S(O)_pR₃₀ или -S(O)_pNR₂₈R₂₉.

В некоторых вариантах, R₂₈ и R₂₉, в каждом случае независимо, представляют 35
собой, H, нижний алкил, нижний галогеналкил, нижний алкенил, нижний алкинил, фенил или бензил; или R₂₈ и R₂₉, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6 членный гетероциклик или 5-6 членный гетероарил; R₃₀ и R₃₁ в каждом 40
случае независимо, представляют собой, H, нижний алкил, нижний галогеналкил, нижний алкенил, нижний алкинил, фенил или бензил; и R₃₂, в каждом случае независимо, представляют собой, H, нижний алкил, нижний галогеналкил, нижний 45
алкенил, нижний алкинил, фенил или бензил, -C(O)R₃₀, -C(O)NR₂₈R₂₉, -S(O)_pR₃₀ или -S(O)_pNR₂₈R₂₉.

Кроме того, алкил, циклоалкил, алкилен, гетероциклик и любая насыщенная 50
часть алкенильных, циклоалкенильных, алкинильных, арилалкильных и гетероарилалкильных групп также может быть замещена =O, =S, =N-R₃₂.

Если гетероциклическая, гетероарильная или гетероаралкильная группа содержит атом азота, она может быть замещенной или незамещенной. Если к атому азота в ароматическом кольце гетероарильной группы присоединен заместитель, атом азота может быть четвертичным.

В данном описании термины “субъект”, “пациент” и “млекопитающее” используются взаимозаменяемым образом. Термины “субъект” и “пациент” обозначают животное (например, птицу, такую как курица, перепелка или индюк, или млекопитающее), предпочтительно млекопитающее, в том числе не относящееся к приматам (например, корова, свинья, лошадь, овца, кролик, морская свинка, крыса, кошка, собака и мышь) и примата (например, обезьяна, шимпанзе и человек) и, более предпочтительно, человека. В одном варианте, субъект представляет собой животное, не являющееся человеком, например, сельскохозяйственное животное (например, лошадь, корову, свинью или овцу) или домашнее животное (например, собаку, кошку, морскую свинку или кролика). В предпочтительном варианте, субъект представляет собой человека.

В данном описании термин “нижний” обозначает группу, которая содержит до 4 атомов углерода. Например, “нижний алкил” обозначает алкильный радикал, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, “нижний алкокси” обозначает “–O-(C₁-C₄)алкил, и “нижний алкенил” или “нижний алкинил” обозначает алкенильный или алкинильный радикал, содержащий от 2 до 4 атомов углерода, соответственно. “Нижний арилалкил” обозначает арильную группу, которая присоединена к другой группе через (C₁-C₄)алкилен. “Нижний гетероарилалкил” обозначает гетероарильную группу, которая присоединена к другой группе через (C₁-C₄)алкилен.

Если не указано иное, соединения по изобретению, содержащие реакционноспособные функциональные группы (например, не ограничиваясь ими, карбокси, гидрокси, тиольный и амино фрагменты), также включают их защищенные производные. “Защищенные производные” — это соединения, где реакционноспособное положение или положения блокированы с помощью одной или больше защитных групп. Примеры подходящих защитных групп для гидроксильной группы включают бензил, метоксиметил, аллил, триметилсилил, *трет*-бутилдиметилсилил, ацетат и т. п. Примеры подходящей для аминогруппы защитной группы включают бензилоксикарбонил, *трет*-бутоксикарбонил, *трет*-бутил, бензил и фторенилметилокси-карбонил (Fmoc). Примеры подходящей защитной группы для

тиола включают бензил, *трем*-бутил, ацетил, метоксиметил и т. п. Другие подходящие защитные группы хорошо известны средним специалистам в данной области и группы, приведенные в T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1981.

В данном описании термин “соединение(я) по данному изобретению” и подобные термины обозначает соединения формулы (I)–(XVI) и соединения, приведенные в табл. 1, или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, клатраты, гидраты, полиморфы или пролекарства, и также включают их защищенные производные.

Соединения по изобретению могут содержать один или больше хиральных центров и/или двойных связей и, таким образом, существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры двойной связи (т. е., геометрические изомеры), энантиомеры или диастереомеры. В соответствии с данным изобретением, химические структуры, изображенные в данном описании, в том числе соединения по данному изобретению, включают все соответствующие энантиомеры, диастереомеры и геометрические изомеры соединения, как в виде стереоизомерно чистых форм (*например*, чистые геометрические изомеры, чистые энантиомеры или чистые диастереомеры) и смеси изомеров (*например*, смеси энантиомеров, диастереомеров и геометрических изомеров). В некоторых случаях, один из энантиомеров, диастереомеров или геометрических изомеров будет обладать превосходящей активностью или улучшенным профилем токсичности или кинетическим профилем по сравнению с другими изомерами. В таких случаях, такие энантиомеры, диастереомеры и геометрические изомеры соединений по данному изобретению являются предпочтительными.

В данном описании термин “полиморф” обозначает твердые кристаллические формы соединений по данному изобретению или их комплекс. Различные полиморфы одного и того же соединения могут демонстрировать различные физические, химические и/или спектроскопические свойства. Различные физические свойства включают, не ограничиваясь ими, устойчивость (*например*, к нагреванию или действию света), сжимаемость и плотность (важно для рецептуры и производства препаратов) и скорость растворения (которая может повлиять на биодоступность). Различия в стабильности могут привести к изменениям химической реакционноспособности (*например*, разный характер окисления, таким образом, что лекарственная форма меняет цвет быстрее, если она содержит один из полиморфов по сравнению с содержанием другого полиморфа) или механические характеристики (*например*, крошение таблеток

при хранении, по мере того, как благоприятный с кинетической точки зрения полиморф превращается в более термодинамически стабильный полиморф) или оба параметра (например, таблетки, содержащие один из полиморфов, более чувствительны к крошению при высокой влажности). Различные физические свойства полиморфов могут влиять на их обработку. Например, один из полиморфов может быть более склонен к образованию сольватов, или его может быть труднее отфильтровать или промывать для удаления примесей, чем другой полиморф, например, вследствие формы или распределения размера его частиц.

В данном описании термин “гидрат” обозначает соединение по данному изобретению или его соль, которое дополнительно включает стехиометрическое или не стехиометрическое количество воды, связанной нековалентными межмолекулярными силами.

В данном описании термин “клатрат” обозначает соединение по данному изобретению или его соль в форме кристаллической решетки, которое содержит промежутки (например, каналы), которые захватывают молекулу «гостя» (например, растворитель или воду).

В данном описании, если не указано иное, термин «пролекарство» обозначает производное соединения, которое может гидролизоваться, окисляться или другим способом реагировать в биологической среде (*in vitro* или *in vivo*) с образованием соединения по данному изобретению. Пролекарства могут становиться активными при такой реакции в биологической среде, или активностью могут обладать их не прореагировавшие формы. Примеры пролекарств, которые охватывает данное изобретение, включают, не ограничиваясь ими, аналоги или производные соединений формул (I)–(XVI) и приведенные в табл. 1, которые включают биологически гидролизуемые фрагменты, например, биологически гидролизуемые амиды, биологически гидролизуемые эфиры, биологически гидролизуемые карбаматы, биологически гидролизуемые карбонаты, биологически гидролизуемые уреиды и биологически гидролизуемые фосфатные аналоги. Другие примеры пролекарств включают производные соединений формул (I)–(XVI) и приведенных в табл. 1, которые включают фрагменты NO, -NO₂, -ONO или -ONO₂. Пролекарства обычно могут быть получены с использованием известных способов, например, описанных в 1 BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed.).

В данном описании, если не указано иное, термины «биологически гидролизуемый амид», «биологически гидролизуемый эфир», «биологически гидролизуемый карбамат», «биологически гидролизуемый карбонат», «биологически гидролизуемый уреид» и «биологически гидролизуемый фосфатный аналог» подразумеваю амид, эфир, карбамат, карбонат, уреид или фосфатный аналог, соответственно, который: 1) не уничтожает биологическую активность соединения и способствует наличию у соединения предпочтительных свойств *in vivo*, таких как улучшенная растворимость в воде, улучшенный циркуляционный период полувыведения из крови (например, вследствие сниженного метаболизма пролекарства), улучшенный захват, улучшенная продолжительность действия или улучшенное начало действия; или 2) сам по себе биологически не активен, но превращается *in vivo* в биологически активное соединение. Примеры биологически гидролизуемых амидов включают, не ограничиваясь ими, нижние алкиламиды, амиды α-аминокислот, алcoxсиациламиды и алкиламиноалкилкарбониламиды. Примеры биологически гидролизуемых сложных эфиров включают, не ограничиваясь ими, сложные эфиры нижних алкилов, сложные эфиры алcoxсиацилокси, сложные эфиры алкилациламиноалкилов и сложные эфиры холина. Примеры биологически гидролизуемых карбаматов включают, не ограничиваясь ими, нижние алкиламины, замещенные этилендиамины, аминокислоты, гидроксиалкиламины, гетероциклические и гетероароматические амины и полиефирные амины.

В данном описании “Hsp70” включает каждого члена семейства белков теплового удара, с массой приблизительно 70 кДа, в том числе такие формы, как конститутивная, родственная, клеточно-специфическая, регулируемая глюкозой, индуцибельная и т. п. Примеры конкретных белков Hsp70 включают hsp70, hsp70hom; hsc70; Grp78/BiP; mt-hsp70/Grp75 и т. п.). Типично, раскрытие способы увеличивают экспрессию индуцибельного Hsp70. Функционально, семейство белков теплового удара (HSP) (HSP70) с массой 70 кДа — это группа шаперонов, которые помогают в укладке, транспорте и сборке белков в цитоплазме, митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме.

Связанный с мембраной Hsp70

У человека, семейство Hsp70 включает как минимум 11 генов, кодирующих группу в высокой степени родственных белков. См., например, Tavaria, *et al.*, Cell Stress Chaperones, 1996;1(1):23-28; Todryk, *et al.*, Immunology. 2003, 110(1): 1-9; и Georgopoulos

and Welch, Annu Rev Cell Biol. 1993;9:601–634; указанные документы включены в данное описание путем ссылки во всей их полноте.

В данном описании “расстройство, которое реагирует на Hsp70” — это медицинское состояние, при котором клетки в условиях стресса можно лечить повышением экспрессии Hsp70. Такие расстройства могут быть вызваны широким спектром стрессовых для клеток факторов, в том числе, не ограничиваясь ими, болезнь Альцгеймера; болезнь Хантингтона; болезнь Паркинсона; спинальная/бульбарная атрофия мышц (например, болезнь Кеннеди), относящиеся к спинному мозгу и мозжечку атаксические расстройства и другие виды нервно-мышечной атрофии; семейный амиотрофический латеральный склероз; ишемия; припадок; гипотермия; гипертермия; ожоговая травма; атеросклероз; воздействие радиации; глаукома; воздействие токсина; механическое повреждение; воспаление; аутоиммунное заболевание; инфекция (бактериальная, вирусная, грибковая или паразитарная) и т. п.

В некоторых вариантах, расстройство, которое реагирует на Hsp70, представляет собой нейродегенеративное расстройство. В данном описании нейродегенеративное расстройство включает деградацию нейронов, например, мозга, спинного мозга и периферических нейронов (например, в нейромышечных соединениях), чаще деградацию нейронов мозга и спинного мозга, или, в предпочтительных вариантах, деградацию мозговых нейронов. Нейродегенеративные расстройства могут включать болезнь Альцгеймера; болезнь Хантингтона; болезнь Паркинсона; спинальную/бульбарную атрофию мышц и другие виды нейро-мышечной атрофии; и семейный амиотрофический латеральный склероз или другие заболевания, связанные с мутациями супероксиддисмутазы (СОД). Нейродегенеративные расстройства могут также включать деградацию нейронов, вызванную ишемией, припадком, тепловым стрессом, излучением, воздействием токсина, инфекцией, повреждением и т. п.

В некоторых вариантах, расстройство, реагирующее на Hsp70, представляет собой расстройство агрегации/неправильной укладки белка, например, болезнь Альцгеймера; болезнь Хантингтона; болезнь Паркинсона; губчатые энцефалопатии и т. п.

В другом варианте расстройство, реагирующее на Hsp70, представляет собой лечение или состояние, которое причиняет или может причинять вред нервам. Соединения для использования в способах по настоящему изобретению могут использоваться, чтобы уменьшить или предупредить (воспрепятствовать развитию) повреждения нервов (т. е., обеспечить нейропротекцию) у субъекта i) страдающего от

состояния, которое причиняет или может причинить вред нервам или ii) получающего лечение, которое причиняет или может причинить вред нервам. В одном аспекте, лечение, которое причиняет или может причинить вред нервам, представляет собой радиационную терапию. В другом аспекте, лечение представляет собой химиотерапию. В одном аспекте, химиотерапия включает введение антимитотического агента (например, винкристина, винорельбина, паклитаксела или аналога паклитаксела). В 10 одном аспекте, химиотерапия включает введение паклитаксела. В другом аспекте, химиотерапия включает введение производного платины (например, цисплатина, карбоплатина или оксалиплатина). В некоторых вариантах, соединения для 15 использования в способах по настоящему изобретению могут вводиться одновременно в качестве комбинированного лечения с видами терапии, которые причиняют или могут причинить вред нервам. В других вариантах соединения для использования в способах по настоящему изобретению можно вводить перед или после лечения, которое 20 причиняет или может причинить вред нервам. В некоторых вариантах соединения для использования в способах по настоящему изобретению можно вводить в интервале от 30 минут до 12 часов, в интервале от 1 часа до 6 часов перед или после лечения, которое 25 причиняет или может причинить вред нервам.

Вред нервам может быть причинен многочисленными видами терапии, в том числе, не ограничиваясь ими, радиационная терапия; химиотерапия, *например*, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, винкристин, винбластин, винорельбин, виндезин, ifосфамид, метотрексат, кладрибин, альтретамин, флударабин, прокарбазин, тиотепа, тенипозид, мышьяка триоксид, алемтузумаб, капецитабин, дакарбазин, денилейкин дифтилокс, интерферон альфа, липосомальный даунорубицин, третиноин, этопозид/VP-16, цитарabin, гексаметилмеламин, сурамин, паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, талидомид и бортезомиб; лекарственные сердца, влияющие на сердце или давление крови, *например*, амиодарон, гидralазин, дигоксин и пергексилин; 30 лекарственные средства для борьбы с инфекциями, *например*, метронидазол, нитрофурантоин, талидомид и изониазид; лекарственные средства для лечения патологических состояний кожи, *например*, дапсон; противосудорожные препараты, 35 *например* фенитоин; лекарственные средства для лечения алкоголизма, *например* дисульфирам; лекарственные средства для лечения ВИЧ-инфекции, *например* зидовудин, диданозин, ставудин, зальцитабин, ритонавир, d4T, ddC, ddl и ампренавир; 40 лекарственные средства для снижения уровня холестерина в крови, *например*, ловастатин, правастатин, индаламид, симвастатин, флувастатин, аторвастатин,

церивастатин и гемифиброзил; противоревматические средства, *например*, хлорохин, колхицин, органические соединения золота и пеницилламин; азота оксид; препараты лития; и алкалоиды спорыньи.

5

В некоторых вариантах, расстройство, реагирующее на Hsp70, представляет собой ишемию. Ишемия может повредить ткань множеством способов, в том числе 10 истощение кислорода, истощение глюкозы, окислительный стресс при реперфузии и/или токсичность глутамата и т. п. Ишемия может быть результатом эндогенного состояния (например, инсульт, сердечный приступ и т. п.), случайного механического повреждения, 15 хирургического повреждения (например, реперфузионный стресс на пересаженных органах) и т. п. Альтернативно, ткани, которые могут быть повреждены ишемией, включают нейроны, сердечную мышцу, ткань печени, скелетные мышцы, почечную ткань, легочную ткань, ткань поджелудочной железы и т. п. В одном предпочтительном 20 варианте, расстройство, реагирующее на Hsp70, представляет собой ишемию мозга или спинного мозга. В другом предпочтительном варианте, расстройство, реагирующее на Hsp70, представляет собой ишемию сердца.

25

В различных вариантах, расстройство, реагирующее на Hsp70, представляет собой припадок, *например*, эпилептический припадок, индуцированный травмой припадок, химически индуцированный припадок и т. п.

30

В некоторых вариантах, расстройство, реагирующее на Hsp70, является результатом теплового стресса. Тепловой стресс включает гипертермию (например, в результате лихорадки, теплового удара, ожогов и т. п.) и гипотермию. В предпочтительном варианте, расстройство представляет собой гипертермию. В другом предпочтительном варианте, расстройство, реагирующее на Hsp70, представляет собой ожоговую травму.

40

В предпочтительных вариантах, расстройство, реагирующее на Hsp70, представляет собой атеросклероз.

45

В различных вариантах, расстройство, реагирующее на Hsp70, представляет собой радиационное повреждение, *например*, в результате воздействия видимого света, ультрафиолетового света, микроволн, космических лучей, альфа излучения, бета излучения, гамма излучения, рентгеновских лучей и т. п. Например, повреждение может быть радиационным повреждением нераковой ткани у субъекта, получавшего лечение рака радиационной терапией. В предпочтительном варианте, расстройство,

реагирующее на Hsp70, представляет собой радиационное повреждение, вызванное действием видимого света или ультрафиолетового света.

В различных вариантах, расстройство, реагирующее на Hsp70, представляет собой механическое повреждение, например, травму в результате хирургического вмешательства, аварии, некоторые патологические состояния (например, повреждение в результате повышенного внутриглазного давления при глаукоме) и т. п. В предпочтительном варианте, расстройство, реагирующее на Hsp70, представляет собой травму мозга или спинного мозга. В другом предпочтительном варианте, расстройство, реагирующее на Hsp70, представляет собой глаукому (ведущую к влиятельному повреждению ганглиев сетчатки в результате повышенного внутриглазного давления).

В различных вариантах, расстройство, реагирующее на Hsp70, представляет собой контакт с токсином. В предпочтительных вариантах, расстройство, реагирующее на Hsp70, представляет собой контакт с нейротоксином, выбранным из метамфетамина; антиретровирусной терапии против ВИЧ (например, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; тяжелые металлы (например, ртуть, свинец, мышьяк, кадмий, их соединения и т. п.), аналоги аминокислот, химические окислители, этанол, глутамат, ингибиторы метаболизма, антибиотики и т. п.

Некоторые соединения по изобретению также увеличивают активность природных клеток-киллеров (NK). В данном описании “расстройство, реагирующее на природные клетки-киллеры” — это медицинское состояние, которое улучшается при увеличении активности природных клеток-киллеров. Например, субъект с расстройством, реагирующим на природные клетки-киллеры, может нуждаться в усилении иммунной системы из-за инфекции или возможности инфекции. В некоторых вариантах, у такого субъекта может быть инфекция (или контакт с инфекционным окружением, где присутствуют патогены, например, в больнице), симптомы которой могут быть облегчены способами, раскрытыми в данном описании. Например, у субъекта, нуждающегося в лечении, может быть инфекция (бактериальная, вирусная, грибковая или паразитарная (протозойная), для которой раскрытие способы активизации природных клеток-киллеров могут быть лечением.

В некоторых вариантах, у субъекта, у которого присутствует расстройство, реагирующее на природные клетки-киллеры, присутствует иммунодефицит. Такой субъект нуждается или может получить пользу от профилактической терапии, например, субъект с неполной, поврежденной или другим способом скомпрометированной защитой против инфекции, или подвергающийся воздействию инфекционного

окружения и т. п. Например, субъект может находиться в инфекционном окружении, где присутствуют патогены, например, в больнице; у него может присутствовать открытая рана или ожоговое повреждение; унаследованный или приобретенный иммунодефицит (например, тяжелый сочетанный иммунодефицит или синдром пузырчатки ("bubble boy"), синдром вариабельного иммунодефицита, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) и т. п.); иммунная система пациента может быть угнетена в результате физического состояния, возраста, воздействия токсина, воздействия лекарственных средств (иммуносупрессанты, например, у реципиента трансплантации) или побочного эффекта (например, противоракового агента) и т. п.

В некоторых вариантах, активность природных клеток-киллеров может быть увеличена у субъектов со сниженной или недостаточной активностью природных клеток-киллеров, при таких состояниях, как синдром хронической усталости (синдром хронической усталости и иммунной дисфункции) или инфекция вирусом Эпштейна-Барр, синдром поствирусной усталости, посттрансплантационный синдром (особенно аллогенные трансплантаты) или заболевание «трансплантат против хозяина», воздействие лекарственных средств, таких как противораковые агенты или ингибиторы синтетазы оксида азота, естественное старение и различные иммунодефицитные состояния, такие как тяжелый сочетанный иммунодефицит, синдром вариабельного иммунодефицита и т. п.

В некоторых вариантах, субъект с расстройством, реагирующим на природные клетки-киллеры, нуждается в лекарственных средствах для лечения бактериемии. Бактериемия представляет собой состояние бактериальной инфекции в кровотоке. Септический шок включает серьезную локализованную или бактериемическую инфекцию, которая сопровождается системным воспалением, другими словами, сепсис с гипоперфузией и гипотензией, устойчивый к введению жидкости. Сепсис или реакции системной воспалительной реакции включает различные тяжелые состояния (такие как инфекции, панкреатит, ожоги, травма), что может вызывать острое воспаление. Септический шок обычно связан с инфицированием Грамотрицательными микроорганизмами, стафилококками или менингококками. Септический шок может характеризоваться острой недостаточностью кровообращения, обычно с гипотензией, и множественной недостаточностью органов.

Транзиторная бактериемия может быть вызвана хирургическими ранами или ранами в результате травмы. Бактериемия, где присутствуют Грамотрицательные бактерии, может быть перемежающейся и оппортунистической; хотя она может не

оказывать влияния на здорового индивидуума, но может быть серьезной/тяжелой у больных с ослабленной иммунной системой в результате базовых инвалидизирующих заболеваний, после химиотерапии и в условиях недоедания. Инфекция обычно может локализоваться в легком, в мочеполовой системе или желудочно-кишечном тракте, в мягких тканях, например, кожа у больных с пролежнями, язвы ротовой полости у больных из групп риска, и пациенты с заболеванием клапанов сердца, протезами клапанов сердца, или другими имплантированными протезами.

Обычно, бактериемия, вызванная Грамотрицательными бактериями, может проявляться у больных с хроническими заболеваниями и больных с ослабленной иммунной системой. Также у таких больных инфекции кровотока могут быть вызваны аэробными бациллами, анаэробами и грибами. *Bacteroides* может вызывать инфекционные осложнения брюшной и тазовой полости, особенно у женщин. Транзиторная или устойчивая бактериемия обычно может приводить к метастатическому заражению мозговых оболочек или серозных полостей, таких как перикард или крупные суставы. Энтерококки, стафилококк или грибы могут приводить к эндокардиту, но этот диагноз реже встречается в случае бактериемии, вызванной Грамотрицательными бактериями. Стафилококковая бактериемия может быть обычной для наркоманов, которые вводят наркотики внутривенно, и может быть типичной причиной эндокардита, вызванного Грамположительными бактериями.

Распространенность системных грибковых инфекций демонстрирует значительный рост, особенно у человека, отчасти в результате увеличения количества субъектов с ослабленной иммунной системой, например, людей пожилого возраста, больных СПИДом, больных, которые получали химиотерапию, ожоговых больных, больных с диабетическим кетоацидозом и больных после трансплантации, получающих иммуносупрессивные лекарственные средства. Исследование показало, что около 40 % смертельных случаев в результате инфекций, которые развились на протяжении пребывания в стационаре, были результатом микозов; см. Sternberg et. al, *Science*, Vol. 266, (1994), pp.1632-1634, полное раскрытие которой включено в данное описание путем ссылки.

В различных вариантах, субъект с расстройством, реагирующим на природные клетки-киллеры, может нуждаться в лекарственных средствах для лечения грибковой инфекции, такой как патогенный дерматофит, патогенный волокнистый гриб и/или патогенный не волокнистый гриб, например, дрожжи и т. п. Патогенные дерматофиты могут включать, например, виды родов *Trichophyton*, *Tinea*, *Microsporum*,

5 *Epidermophyton* и т. п. Патогенный волокнистый гриб может включать, например, виды таких родов как *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*, *Microsporum* и т. п. Патогенный не волокнистый гриб, например дрожжи, может включать, например, виды родов *Candida*, *Malassezia*, *Trichosporon*, *Rhodotorula*, *Torulopsis*, *Blastomyces*, *Paracoccidioides*, *Coccidioides* и т. п. В различных вариантах, субъект может получать лечение от грибковой инфекции, вызванной видами родов *Aspergillus* или *Trichophyton*. Виды *Trichophyton* могут включать, например, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton verrucosum* и *Trichophyton violaceum*. Виды *Aspergillus* могут включать, например, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus amstelodami*, *Aspergillus candidus*, *Aspergillus carneus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus restrictus*, *Aspergillus sydowi*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus ustus*, *Aspergillus versicolor*, *Aspergillus caesiellus*, *Aspergillus clavatus*, *Aspergillus avenaceus* и *Aspergillus deflectus*. В некоторых вариантах, субъект может получать лечение от грибковой инфекции, вызванной патогенным дерматофитом, например, *Trichophyton* (например, *Trichophyton rubrum*), *Tinea*, *Microsporum* или *Epidermophyton*, или *Candida* (например, *Candida albicans*), *25 Cryptococcus* (например, *Cryptococcus neoformans*), *Paracoccidioides* (например, *Paracoccidioides brasiliensis*) или *Coccidioides* (например, *Coccidioides immitis*). В конкретных вариантах, субъект может получать лечение от грибковой инфекции, *30* вызванной *Trichophyton rubrum*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Paracoccidioides brasiliensis* или *Coccidioides immitis*.

Таким образом, в различных вариантах, у субъекта может присутствовать *35* инфекция, вызванная грибком, выбранным из видов *Trichophyton*, *Tinea*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*, *Microsporum*, *Candida*, *Malassezia*, *Trichosporon*, *Rhodotorula*, *Torulopsis*, *Blastomyces*, *Paracoccidioides* и *Coccidioides*. В некоторых вариантах, у субъекта может присутствовать инфекция, *40* вызванная грибком, выбранным из видов *Trichophyton*, *Tinea*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Cryptococcus*, *Candida*, *Paracoccidioides* и *Coccidioides*. В некоторых вариантах, у субъекта может присутствовать инфекция, вызванная грибком, выбранным *45* из *Trichophyton rubrum*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Paracoccidioides brasiliensis* и *Coccidioides immitis*.

В различных вариантах, субъект с расстройством, реагирующим на природные *50* клетки-киллеры, может нуждаться в лекарственных средствах для лечения бактериальной инфекции, например, вызванной бактериями вида, выбранного из

Allochromatium, Acinetobacter, Bacillus, Campylobacter, Chlamydia, Chlamydophila, Clostridium, Citrobacter, Escherichia, Enterobacter, Enterococcus, Francisella, Haemophilus, Helicobacter, Klebsiella, Listeria, Moraxella, Mycobacterium, Micrococcus, Neisseria, Proteus, Pseudomonas, Salmonella, Serratia, Shigella, Stenotrophomonas, Staphylococcus, Streptococcus, Synechococcus, Vibrio и Yersina, или видов анаэробных бактерий, таких как *Peptostreptococci, Porphyromonas, Actinomyces, Clostridium, Bacteroides, Prevotella, Anaerobiospirillum, Fusobacterium* и *Bilophila*. В некоторых вариантах, субъект с расстройством, реагирующим на природные клетки-киллеры, может нуждаться в лекарственных средствах для лечения бактериальной инфекции, вызванной *Allochromatium vinosum, Acinetobacter baumanii, Bacillus anthracis, Campylobacter jejuni, Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae*, видами *Clostridium*, видами *Citrobacter, Escherichia coli*, видами *Enterobacter, Enterococcus faecalis., Enterococcus faecium, Francisella tularensis, Haemophilus influenzae, Helicobacter pylori*, видами *Klebsiella, Listeria monocytogenes, Moraxella catarrhalis, Mycobacterium tuberculosis, Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa*, видами *Salmonella*, видами *Serratia*, видами *Shigella, Stenotrophomonas maltophilia, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Yersina pestis* и *Yersina enterocolitica*, и т. п., или *Peptostreptococci asaccharolyticus, Peptostreptococci magnus, Peptostreptococci micros, Peptostreptococci prevotii, Porphyromonas asaccharolytica, Porphyromonas canoris, Porphyromonas gingivalis, Porphyromonas macaccae, Actinomyces israelii, Actinomyces odontolyticus, Clostridium innocuum, Clostridium clostridioforme, Clostridium difficile, Bacteroides tectum, Bacteroides ureolyticus, Bacteroides gracilis (Campylobacter gracilis), Prevotella intermedia, Prevotella heparinolytica, Prevotella oris-buccae, Prevotella bivia, Prevotella melaninogenica, Fusobacterium naviforme, Fusobacterium necrophorum, Fusobacterium varium, Fusobacterium ulcerans, Fusobacterium russii, Bilophila wadsworthia, Haemophilus ducreyi, Calymmatobacterium granulomatis* и т. п.

Считается, что соединения по изобретению могут быть особенно пригодными для лечения субъекта с внутриклеточной инфекцией. В уровне техники в целом считается, что природные клетки-киллеры особенно эффективны против внутриклеточных инфекций. Внутриклеточные инфекции — это инфекции, где часть инфекционного патогена существует в клетках субъекта.

Например, внутриклеточные инфекции могут быть вызваны одним или больше видов бактерий, выбранных из: *Ehrlichia* (например, облигатные, внутриклеточные

бактерии, которые могут проявляться небольшими цитоплазматическими включениями в лимфоцитах и нейтрофилах, такие как *Ehrlichia sennetsu*, *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia phagocytophilia*, и т. п.), *Listeria* (например, *Listeria monocytogenes*),
 5 *Legionella* (например, *Legionella pneumophila*), *Rickettsiae* (например, *Rickettsiae prowazekii*, *Rickettsiae typhi* [*Rickettsiae mooseri*], *Rickettsiae rickettsii*, *Rickettsiae tsutsugamushi*, *Rickettsiae sibirica*, *Rickettsiae australis*, *Rickettsiae conorii*, *Rickettsiae akari*,
 10 *Rickettsiae burnetii*), *Chlamydia* (например, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* и т. п.), *Mycobacterium* (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium marinum*, комплекс *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium leprae* [проказа, бацилла Хансена]),
 15 *Brucella* (например, *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis*, *Brucella canis*), вид
 20 *Coxiella* (например, *Coxiella burnetii*) и т. п. Таким образом, в некоторых вариантах, у субъекта может присутствовать внутриклеточная бактериальное инфекция, вызванная бактерией, выбранной из видов *Ehrlichia*, *Listeria*, *Legionella*, *Rickettsiae*, *Chlamydia*,
Mycobacterium, *Brucella* и *Coxiella*.

В различных вариантах, субъект с расстройством, реагирующим на природные клетки-киллеры, может нуждаться в лекарственных средствах для лечения бактериальной инфекции, вызванной одним или больше видов бактерий в верхних отделах дыхательных путей. Примеры бактерий, вызывающих инфекции верхних 25 отделов дыхательных путей, включают виды, принадлежащие к таким родам, как *Legionella*, *Pseudomonas* и т. п. В некоторых вариантах, бактерии могут быть *Pseudomonas aeruginosa*. В конкретных вариантах, бактерии могут представлять собой *Legionella pneumophila* (например, включая серологические группы 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 и т. п.), *Legionella dumoffli*, *Legionella longbeacheae*, *Legionella micdadei*, *Legionella oakridgensis*, *Legionella feelei*, *Legionella anisa*, *Legionella sainthelensi*, *Legionella bozemanii*, *Legionella gormanii*, *Legionella wadsworthii*, *Legionella jordanis* или *Legionella gormanii*.
 30
 35
 40

В некоторых вариантах, субъект с расстройством, реагирующим на природные клетки-киллеры, может нуждаться в лекарственных средствах для лечения бактериальной инфекции, вызванной видом, который вызывает бактериальное обострение хронического бронхита (БОХБ) у субъекта. Обычно, БОХБ может быть вызвано *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* 45 или *Moraxella catarrhalis*.
 50

В некоторых вариантах, субъект с расстройством, реагирующим на природные клетки-киллеры, может нуждаться в лекарственных средствах для лечения бактериальной инфекции, вызванной видом, который вызывает острую внегоспитальную пневмонию (ОВГП) у субъекта. Обычно, ОВГП может быть вызвана *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* или *Klebsiella pneumoniae*. В конкретном варианте, ОВГП может быть вызвана резистентными к лекарственным средствам бактериями, например, инфицирование *Streptococcus pneumoniae*, устойчивым ко многим лекарственным средствам.

В различных вариантах, субъект с расстройством, реагирующим на природные клетки-киллеры, может нуждаться в лекарственных средствах для лечения бактериальной инфекции, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Acinetobacter lwoffii*, *Klebsiella oxytoca*, *Legionella pneumophila* или *Proteus vulgaris*.

В различных вариантах, субъект с расстройством, реагирующим на природные клетки-киллеры, может нуждаться в лекарственных средствах для лечения бактериальной инфекции, вызванной патогенными бактериями челюстной пазухи. В данном описании патогенные бактерии челюстной пазухи представляют собой штамм бактерий, выделенный у больного с острым или хроническим челюстным синуситом, или, например, выделенные из челюстной пазухи *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, виды *Haemophilus*, *Moraxella catarrhalis*, анаэробный штамм не обладающих ферментирующими активностью Грамотрицательных бацилл, *Neisseria meningitidis* или β-гемолитический стрептококк. В различных вариантах, патогенные бактерии челюстной пазухи могут включать бактериальный штамм, выделенный у больного с острым или хроническим челюстным синуситом, выделенный из челюстной пазухи *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, виды *Haemophilus*, *Moraxella catarrhalis*, анаэробный штамм не обладающих ферментирующими активностью Грамотрицательных бацилл, *Neisseria meningitidis*, β-гемолитический стрептококк, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae*, не обладающие ферментирующими активностью Грамотрицательные бациллы, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, устойчивые к метициллину виды стафилококка, *Legionella pneumophila*, виды *Mycoplasma* и виды *Chlamydia*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Peptostreptococcus*, виды *Bacteroides* и *Bacteroides urealyticus*.

В различных вариантах, субъект с расстройством, реагирующим на природные клетки-киллеры, может нуждаться в лекарственных средствах для лечения инфицирования бактериями, которые вызывает инфекцию мочевых путей (ИМП) у субъекта. Примеры ИМП включают уретрит, цистит, простатит, пиелонефрит (острый, хронический и ксантогранулематозный), и гематогенную ИМП (например, в результате бактериемии, когда в крови находятся вирулентные бациллы, такие как *Salmonella*, *Staphylococcus aureus* и т. п.). Обычно, ИМП может быть вызвана Грамотрицательными аэробными бактериями, например, *Escherichia* (например, *Escherichia coli*), *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* и *Serratia*, Грамотрицательными анаэробными бактериями, Грамположительными бактериями, например, *Enterococci* (например, *Enterococcus faecalis*) и видами *Staphylococcus* (например, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus* и т. п.), *Mycobacterium tuberculosis*, и бактериальными инфекциями, передаваемыми половым путем (например, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* и т. п.).

В некоторых вариантах, субъект с расстройством, реагирующим на природные клетки-киллеры, может нуждаться в лекарственных средствах для лечения инфицирования микроорганизмами, которые вызывают заболевания, передаваемые половым путем, например, *Treponema pallidum*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida* (*Candida albicans*), *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Haemophilus ducreyi*, *Calymmatobacterium granulomatis* (ранее *Donovania granulomatis*), вирусы простого герпеса (HSV-1 или HSV-2), вирус папилломы человека [HPV], вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), различные бактерии (*Shigella*, *Campylobacter* или *Salmonella*), вирусы (гепатит А) или паразиты (*Giardia* или амеба, например, *Entamoeba dispar* [ранее *Entamoeba histolytica*]) и т. п.

Таким образом, в различных вариантах, субъект с расстройством, реагирующим на природные клетки-киллеры, может нуждаться в лекарственных средствах для лечения инфицирования, которое ведет к бактериальной инфекции верхних отделов дыхательных путей, бактериальному обострению хронического бронхита, острой внегоспитальной пневмонии, патогенных бактерий челюстной пазухи, инфекции мочевых путей, или инфекции, передаваемой половым путем.

Предполагается, что способы могут быть особенно эффективны для лечения субъекта с вирусной инфекцией. Таким образом, в различных вариантах, субъект с расстройством, реагирующим на природные клетки-киллеры, может нуждаться в лекарственных средствах для лечения инфекции, вызванной вирусами, такими как

Picornaviruses (например, вирус полиомиелита, риновирусы, а также некоторые эховирусы и вирусы Коксаки), *Parvoviridae* (парвовирус человека В19), вирусы гепатита, например *Hepadnavirus* (гепатит В), *Papovavirus* (вирус Джона Каннингхэма [JC]), *Adenovirus* (аденовирус человека), *Herpesvirus* (например, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр [мононуклеоз], мононуклеоз-подобный синдром, краснуха новорожденных, вирус ветряной оспы, вирус опоясывающего лишая, вирус простого герпеса [оральный герпес, генитальный герпес]), *Poxvirus* (оспа), *Calicivirus* (вирус Норуолка), *Arbovirus* (например, *Togavirus* [вирус краснухи, вирус тропической лихорадки], *Flavivirus* [вирус желтой лихорадки], *Bunyavirus* [вирус калифорнийского энцефалита], *Reovirus* [ротавирус]), *Coronavirus* (коронавирус), *Retrovirus* (вирус иммунодефицита человека 1, вирус иммунодефицита человека 2), *Rhabdovirus* (вирус бешенства), *Filovirus* (вирус марбургской болезни, вирус лихорадки Эбола, другие геморрагические вирусные заболевания), *Paramyxovirus* (вирус кори, вирус свинки), *Orthomyxovirus* (вирус гриппа), *Arenavirus* (лихорадка Ласса), лимфотропный к Т-клеткам вирус человека, тип I и II (HTLV I, HTLV II), вирус папилломы человека (HPV) и т. п. Таким образом, в различных вариантах, у субъекта может присутствовать инфекция, вызванная вирусом, выбранным из *Picornavirus*, *Parvoviridae*, вируса гепатита, *Papovavirus*, *Adenovirus*, *Herpesvirus*, *Poxvirus*, *Calicivirus*, *Arbovirus*, *Coronavirus*, *Retrovirus*, *Rhabdovirus*, *Paramyxovirus*, *Orthomyxovirus*, *Arenavirus*, лимфотропного к Т-клеткам вируса человека, вируса папилломы человека и вируса иммунодефицита человека.

В некоторых вариантах, субъект с расстройством, реагирующим на природные клетки-киллеры, может нуждаться в лекарственных средствах для лечения вирусной инфекции или инфицирования вирусом, таким как вирус иммунодефицита человека 1, вирус иммунодефицита человека 2, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, мононуклеоз-подобный синдром, краснуха новорожденных, вирус ветряной оспы, вирус опоясывающего лишая, вирус простого герпеса или вирус гепатита.

Предполагается, что способы могут быть особенно эффективны для лечения субъекта с паразитарной инфекцией. Таким образом, в различных вариантах, субъект с расстройством, реагирующим на природные клетки-киллеры, может нуждаться в лекарственных средствах для лечения инфекции микроорганизмом, выбранным из *Plasmodia* (например, *Plasmodia falciparum*, *Plasmodia vivax*, *Plasmodia ovale* и *Plasmodia malariae*, обычно переносятся малярийным комаром), *Leishmania* (переносится москитами и вызывается облигатными внутриклеточными простейшими, например,

Leishmania donovani, Leishmania infantum, Leishmania chagasi, Leishmania mexicana, Leishmania amazonensis, Leishmania venezuelensis, Leishmania tropica, Leishmania major, Leishmania aethiopica и подрод Viannia, Leishmania Viannia braziliensis, Leishmania Viannia guyanensis, Leishmania Viannia panamensi и Leishmania Viannia peruviana), Trypanosoma (например, сонная болезнь, вызванная Trypanosoma brucei gambiense и Trypanosoma brucei rhodesiense), амебы видов Naegleria или Acanthamoeba, патогены, такие как вид Entamoeba (Entamoeba histolytica и Entamoeba dispar), Giardia lamblia, Cryptosporidium, Isospora, Cyclospora, Microsporidia, Ascaris lumbricoides, инфицирование шистосомами вида Schistosoma (например, S. haematobium, S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi, S. intercalatum), токсоплазмоз (например, Toxoplasma gondii), Treponema pallidum, Trichomonas vaginalis и т. п.

В некоторых вариантах, у субъекта с расстройством, реагирующим на природные клетки-киллеры, может присутствовать инфекция, вызванная простейшими, выбранными из Toxoplasma gondii, Trypanosoma brucei gambiense, Trypanosoma brucei rhodesiense, Leishmania donovani, Leishmania infantum, Leishmania chagasi, Leishmania mexicana, Leishmania amazonensis, Leishmania venezuelensis, Leishmania tropica; Leishmania major; Leishmania aethiopica; и подвид Viannia, Leishmania Viannia braziliensis, Leishmania Viannia guyanensis, Leishmania Viannia panamensis, Leishmania Viannia peruviana, Plasmodia falciparum, Plasmodia vivax, Plasmodia ovale и Plasmodia malariae.

В прошлом веке были созданы антибиотики, что привело к значительному уменьшению смертности. К сожалению, широкое применение привело к появлению резистентных к антибиотикам бактерий, например, резистентный к метициллину Staphylococcus aureus (MRSA), резистентные к ванкомицину энтерококки (VRE), и резистентный к пенициллину Streptococcus pneumoniae (PRSP). Некоторые бактерии устойчивы к ряду антибиотиков, например, штаммы Mycobacterium tuberculosis устойчивы к изониазиду, рифампину, этамбутолу, стрептомицину, этионамиду, канамицину и рифабутину. Кроме резистентности, развитие международного туризма привело к распространению относительно неизвестные бактерии из изолированных областей на новые популяции. К тому же, существует угроза применения бактерий в качестве биологического оружия. Инфекции, вызванные такими бактериями, может быть трудно вылечить существующими антибиотиками.

Считается, что соединения по изобретению могут быть особенно эффективны для лечения субъекта от инфицирования резистентными к лекарственным средствам

патогенами, например, резистентные к лекарственным средствам бактерии или патогены, для которых лекарственные средства отсутствуют, например, многие вирусы. Безотносительно к теории, считается, что поскольку соединения по изобретению могут действовать, увеличивая активность природных клеток-киллеров, природные клетки-киллеры могут вызывать гибель инфекционных микроорганизмов или инфицированных клеток отдельно от любого прямого действия соединений на патоген или зараженные клетки. Таким образом, считается, что соединения по изобретению могут обладать как минимум одним способом действия, отличным от типичных противоинфекционных лекарственных средств, таких как антибиотики, которые обычно сами по себе могут 10 воздействовать непосредственно на бактерии.

15

Устойчивые к лекарственным средствам патогены могут быть устойчивы как минимум к одному, и обычно к нескольким агентам, например, устойчивые к лекарственным средствам бактерии могут быть устойчивы к одному антибиотику, или 20 обычно как минимум к двум антибиотикам, таким как пенициллин, метициллин, цефалоспорины второго поколения (например, цефуроксим и т. п.), макролиды, тетрациклины, триметопrim/метоксазол, ванкомицин и т. п. Например, в некоторых 25 вариантах, субъект может получать лечение инфицирования бактериями, выбранными из устойчивого ко многим лекарственным средствам штамма *Streptococcus pneumoniae* (MDRSP, ранее известный как устойчивый к пенициллину *Streptococcus pneumoniae*, PRSP), устойчивого к ванкомицину энтерококков, устойчивого к метициллину *Staphylococcus aureus*, устойчивого к пенициллину *Pneumococcus*, устойчивой к антибиотикам *Salmonella*, устойчивой ко многим лекарственным средствам *Neisseria gonorrhoea* (например, устойчивая к одному, двум или больше из тетрациклина, пенициллина, производного фторхинолона, цефалоспоринов, цефтриаксона (Роцефин [Rocephin]), цефиксими (Супракс [Suprax]), азитромицина и т. п.), и устойчивого к одному или многим лекарственным средствам возбудитель туберкулеза (например, 30 устойчивый к одному, двум или больше из изониазида, рифампина, этамбутола, пиразинамида, аминогликозида, капреомицина, ципрофлоксацина, офлоксацина, гемифлоксацина, цикloserина, этионамида, *пара*-аминосалициловой кислоты и т. п.).

35

В некоторых вариантах, активность природных клеток-киллеров может быть 40 увеличена у субъектов с иммунодефицитом. В различных вариантах, это может быть результатом сниженной или недостаточной активности природных клеток-киллеров. В некоторых вариантах, иммунодефицит может представлять собой любой известный 45 иммунодефицит, даже такой, который не влияет непосредственно на природные клетки-

киллеры. Безотносительно к теории, считается, что увеличение активности природных клеток-киллеров может увеличить иммунную функцию при многих иммунодефицитных состояниях до “характерной для индивидуума”, как минимум отчасти, для тех аспектов иммунодефицита, которые не относятся к аспектам, непосредственно связанным с активностью природных клеток-киллеров.

В различных вариантах, иммунодефицитные расстройства могут включать расстройства с повышенной восприимчивостью к инфекции, например, одно или больше расстройств, выбранных из расстройств кровообращения и системных расстройств (серповидно-клеточное заболевание, сахарный диабет, нефроз, варикозное расширение вен, врожденные пороки сердца); обструктивные расстройства (стеноз мочеточника или уретры, бронхиальная астма, бронхиэктаз, аллергический ринит, блокированные Евстахиевы трубы); дефекты оболочек (экзема, ожоги, переломы черепа, тракты средней пазухи, аномалии ресничек); первичные иммунодефициты (связанная с хромосомой X агаммаглобулинемия, аномалия ДиДжорджа [DiGeorge], хроническое грануломатозное заболевание, дефицит C3); вторичные иммунодефициты (недоедание, недоношенность, лимфома, спленэктомия, уремия, иммуносупрессивная терапия, связанная с потерей белка энтеропатия, хронические вирусные заболевания); необычные микробиологические факторы (вызванный антибиотиком чрезмерный рост, хронические инфекции устойчивым микроорганизмом, непрерывная реинфекция [снабжение зараженной водой, контакт с инфекцией, зараженное оборудование для ингаляционной терапии]); инородные тела, травма аллогенного трансплантата (стенты желудочка, катетер в центральной вене, искусственные клапаны сердца, мочевой катетер, вдыхание инородных тел), заболевание «трансплантат против хозяина», дисфункция матки (например, эндометриоз) и т. п.

В различных вариантах, иммунодефицитные расстройства могут включать, например, транзиторную гипогаммаглобулинемию новорожденных, избирательный дефицит IgA, связанную с хромосомой X агаммаглобулинемию (агаммаглобулинемия Брутона; врожденная агаммаглобулинемия), общий вариабельный иммунодефицит (приобретенная агаммаглобулинемия), гипер-IgM иммунодефицит, дефицит подкласса IgG, хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек, сочетанный иммунодефицит, синдром Вискотта-Олдрича, атаксия-телеангизктазия, связанный с хромосомой X лимфопролиферативный синдром, гипер-IgE синдром (синдром Джоба-Бакли), хроническое грануломатозное заболевание, дефицит адгезии лейкоцитов (дефицит MAC-1/LFA-1/CR3) и т. п.

В различных вариантах, иммунодефицитные расстройства могут включать первичные иммунодефицитные расстройства, например: дефициты В-клеток (антитело) (связанная с хромосомой X агаммаглобулинемию; дефицит Ig с гипер-IgM [XL]; дефицит IgA); дефициты подкласса IgG, дефицит антител при нормальном или повышенном содержании Ig, иммунодефицит с тимомой (thymoma), распространенный вариабельный иммунодефицит, транзиторная гипогаммаглобулинемия новорожденных); дефициты Т-клеток (клеточные) (доминирующий дефицит Т-клеток: аномалия ДиДжорджа [DiGeorge], хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек, сочетанный иммунодефицит с Ig (синдром Незелофа), дефицит нуклеозидфосфорилазы (AR), дефицит природных клеток-киллеров, идиопатическая лимфоцитопения CD4, сочетанные Т- и В-клеточные дефициты: тяжелый сочетанный иммунодефицит (AR или XL), дефицит аденоzindezaminазы (AR), ретикулярная дисгенезия, синдром «голых» лимфоцитов, атаксия-телеангидрактиазия (AR), синдром Вискотта-Олдрича (XL), синдром "карлика-коротконожки", лимфопролиферативный синдром (XL); фагоцитарные расстройства (дефекты движения клеток: синдром гипериммуноглобулинемии Е, дефект адгезии лейкоцитов по типу 1 (AR), дефекты микробицидной активности: хроническое 25 грануломатозное заболевание (XL или AR), дефицит G6PD [глюкозо-6-fosfatdehidrogenazы] в нейтрофилах, дефицит миелопероксидазы [AR], синдром Чедиак-Хигаси [AR]); расстройства комплемента (дефекты компонентов комплемента: дефицит C1q, дефекты контрольных белков: дефицит ингибитора C1 [D1], Фактор I [C3b инактивирующий агент] дефицит Фактора H [ACD], дефицит [ACD], Фактора D дефицит [ACD], дефицит пропердина [XL]) и т. п

В различных вариантах, иммунодефицитные расстройства могут включать вторичные иммунодефицитные расстройства, например, одно или больше состояний, выбранных из следующего: недоношенные и новорожденные младенцы (физиологический иммунодефицит за счет незрелости иммунной системы); наследственные заболевания и заболевания, связанные с обменом веществ (аномалии хромосом (например, синдром Дауна), уремия, диабет (т. е., осложнения диабета, такие как гангрена, связанная с дисфункцией периферической циркуляции и нервной дисфункцией), недоедание, дефицит витаминов и минералов, связанная с потерей белка энтеропатия, нефротический синдром, миотоническая дистрофия, серповидно-клеточное заболевание); иммуносупрессивные агенты (облучение, иммуносупрессивные 45 лекарственные средства, кортикостероиды, анти-лимфоцитарный или анти-тимоцитарный глобулин, моноклональные антитела против Т-клеток); инфекционные 50

5 болезни (врожденная краснуха, вирусные экзантемы [например, корь, ветряная оспа], ВИЧ-инфекция, цитомегаловирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз, острое заболевание бактериальной природы, тяжелое заболевание микобактериальной или грибковой природы); инфильтрационные и гематологические заболевания (гистиоцитоз, саркоидоз, болезнь Ходжкинса и лимфома, лейкемия, миелома, агранулоцитоз и апластическая анемия); хирургическое вмешательство и травма (ожоги, спленэктомия, 10 анестезия, раны); и состояния смешанной природы (системная красная волчанка, активный хронический гепатит, алкогольный цирроз, старение, противосудорожные лекарственные средства, заболевание «трансплантат против хозяина») и т. п.

15 В некоторых вариантах, субъект с расстройством, реагирующим на природные клетки-киллеры, может нуждаться в лекарственных средствах для лечения ожогов или ран. Обычно, такая рана или ожог представляет собой тяжелое повреждение, которое оказывает значительную нагрузку на иммунную защиту субъекта. Например, в 20 некоторых вариантах, субъект получает лечение ожога второй или третьей степени, охватывающего как минимум приблизительно 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 75 % или больше площади поверхности тела субъекта. Также, в некоторых 25 вариантах, субъект получает лечение раны или ран, например, открытая рана с размерами как минимум приблизительно 1 см², 2 см², 5 см², 10 см², 20 см², 50 см² или больше, или 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 10 %, 15 % или больше площади поверхности тела 30 субъекта; или один или больше разрезов, проникающих в кожу на общую глубину как минимум 1 см, 2 см, 3 см, 4 см, 5 см, 7 см, 10 см, 20 см, 25 см, 50 см; ампутация и т. п.

35 В различных вариантах, у субъекта с расстройством, реагирующим на природные клетки-киллеры, может присутствовать инфекция, вызванная устойчивыми к антибиотику бактериями. В некоторых вариантах, у субъекта может присутствовать инфекция, вызванная бактерией, выбранной из устойчивого ко многим лекарственным 40 средствам *Streptococcus pneumoniae*, устойчивого к ванкомицину *Enterococcus*, устойчивого к метициллину *Staphylococcus aureus*, устойчивого к пенициллину *Pneumococcus*, устойчивой к антибиотикам *Salmonella*, устойчивой ко многим лекарственным 45 средствам *Neisseria gonorrhoea* и устойчивого к одному или многим лекарственным средствам туберкулеза. В некоторых вариантах, у субъекта может присутствовать бактериальная инфекция, устойчивая как минимум к одному антибиотику, выбранному из пенициллина, метициллина, цефалоспоринов второго поколения, макролидов, тетрациклинов, триметопrima/метоксазола, ванкомицина, 50 тетрациклина, производного фторхинолона, цефтриаксона, цефиксимиа, азитромицина,

изониазида, рифампина, этамбутола, пиразинамида, аминогликозида, капреомицина, ципрофлоксацина, офлоксацина, гемифлоксацина, циклосерина, этионамида и *пара*-аминосалициловой кислоты.

5 Таким образом, в различных вариантах, у субъекта с реагирующим на природные клетки-киллеры расстройством может присутствовать иммунодефицитное расстройство. В некоторых вариантах, у субъекта может присутствовать расстройство в форме 10 первичного иммунодефицита. В некоторых вариантах, у субъекта может присутствовать расстройство в форме вторичного иммунодефицита.

15 В некоторых вариантах, иммунодефицитные расстройства могут включать уремию, диабет (инфекционные осложнения диабета), недоедание, дефицит витаминов и минералов, связанную с потерей белка энтеропатию, нефротический синдром, миотоническую дистрофию, серповидно-клеточное заболевание и т. п.

20 В некоторых вариантах, иммунодефицитные расстройства могут быть вызваны или отчасти вызваны иммуносупрессивными агентами, например, облучением, иммуносупрессивными лекарственными средствами, кортикостероидами, анти-лимфоцитарным или анти-тимоцитарным глобулином, моноклональными антителами 25 против Т-клеток и т. п.

30 В некоторых вариантах, иммунодефицитные расстройства могут быть вызваны или отчасти вызваны хирургическим вмешательством и травмой, например, ожоги, спленэктомия, анестезия, раны, имплантированные медицинские устройства и т. п.

35 В некоторых вариантах, иммунодефицитные расстройства могут включать синдром хронической усталости (синдром хронической усталости с дисфункцией иммунной системы); инфицирование вирусом Эпштейна-Барр, синдром поствирусной усталости, посттрансплантационный синдром (заболевание «трансплантат против хозяина»), контакт с ингибиторами синтетазы оксида азота, старение, тяжелый сочетанный иммунодефицит, синдром вариабельного иммунодефицита и т. п.

40 Увеличение активности природных клеток-киллеров также было бы полезно для лечения субъектов с расстройствами, которые включают, не ограничиваясь ими, нейродегенеративное расстройство. В данном описании нейродегенеративное 45 расстройство включает деградацию нейронов, таких как нейроны мозга, спинного мозга и периферические нейроны (например, в нейромышечных соединениях), чаще деградацию нейронов мозга и спинного мозга. Нейродегенеративные расстройства могут включать болезнь Альцгеймера; болезнь Хантингтона; болезнь Паркинсона; 50 спинальную/бульбарную атрофию мышц (например, болезнь Кеннеди), относящиеся к

спинному мозгу и мозжечку атаксические расстройства и другие виды нервно-мышечной атрофии; семейный амиотрофный латеральный склероз; ишемию; припадок; гипотермию; гипертермию; ожоговую травму; атеросклероз; воздействие радиации; глаукому; воздействие токсина; механическое повреждение; воспаление; эпилептический припадок, индуцированный повреждением припадок, химически индуцированный припадок или другие заболевания, связанные с мутациями супeroxиддисмутазы (СОД) и т. п. Нейродегенеративные расстройства могут также включать деградацию нейронов, вызванную ишемией, припадком, тепловым стрессом, излучением, воздействием токсина, инфекцией, повреждением и т. п. Ишемия может повредить ткань множеством способов, в том числе истощение кислорода, истощение глюкозы, окислительный стресс при реперфузии и/или токсичность глутамата и т. п. Ишемия может быть результатом эндогенного состояния (например, инсульт, сердечный приступ и т. п.), случайного механического повреждения, хирургического повреждения (например, реперфузионный стресс на пересаженных органах) и т. п. Альтернативно, ткани, которые могут быть повреждены ишемией, включают нейроны, сердечную мышцу, ткань печени, скелетные мышцы, почечную ткань, легочную ткань, ткань поджелудочной железы и т. п.

Другие расстройства, при которых увеличение активности природных клеток-киллеров было бы полезным, включают расстройства в результате теплового стресса (тепловой стресс включает гипертермию [например, в результате лихорадки, теплового удара, ожогов и т. п.] и гипотермию); радиационного повреждения, например, в результате воздействия видимого света, ультрафиолетового света, микроволн, космических лучей, альфа излучения, бета излучения, гамма излучения, рентгеновских лучей и т. п. (например, повреждение может быть радиационным повреждением нераковой ткани у субъекта, получавшего лечение рака радиационной терапией); механического повреждения, например, травмы в результате хирургического вмешательства, аварии, некоторые патологические состояния (например, повреждение в результате повышенного внутриглазного давления при глаукоме) и т. п.; и контакта с токсином, например, контакта с нейротоксином, выбранным из метамфетамина; антиретровирусной терапии против ВИЧ (например, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы); тяжелые металлы (например, ртуть, свинец, мышьяк, кадмий, их соединения и т. п.), аналоги аминокислот, химические окислители, этанол, глутамат, ингибиторы метаболизма, антибиотики и т. п.

Другой вариант настоящего изобретения представляет собой способ лечения субъекта с раковым заболеванием. Необязательно, способ по изобретению может применяться для лечения ракового заболевания, устойчивого ко многим лекарственным средствам, как описано ниже. Способ включает стадию введения эффективного количества соединения формулы (I)–(XVI) и приведенного в табл. 1, или его таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольваты, клатрата или пролекарства.

Предпочтительно, вместе с соединением по изобретению вводят одно или больше дополнительных противораковых лекарственных средств. Ниже описаны примеры противораковых лекарственных средств. Предпочтительно, вводимое одновременно противораковое лекарственное средство представляет собой агент, который стабилизирует микротрубочки, такой как Таксол (Taxol®) или производные таксана.

Как отмечалось выше, один из вариантов данного изобретения направлен на лечение субъектов с раковым заболеванием. “Лечение субъекта с раковым заболеванием” включает достижение, частично или в существенной мере, одного или больше из следующего: остановка роста или распространения рака, уменьшение степени рака (например, уменьшение размера опухоли или уменьшение количества пораженных участков), замедление скорости роста рака и облегчение или улучшение клинического симптома или показателя, связанного с раком (такого как компоненты ткани или сыворотки).

В другом варианте, соединение по изобретению можно вводить в качестве пригодного терапевтического средства, с целью предупреждения рецидива ракового заболевания. Например, меланому в стадии II и III обычно лечат с помощью хирургического вмешательства с целью удаления меланомы, с последующей химиотерапией для предупреждения рецидива ракового заболевания. В одном варианте, с соединением по изобретению вводят одно или больше дополнительных противораковых лекарственных средств в качестве адьювантной терапии. Ниже описаны примеры противораковых лекарственных средств. В одном варианте, противораковое лекарственное средство, которое вводят одновременно, представляет собой агент, который стабилизирует микротрубочки, такой как Таксол (Taxol®) или производные таксанов. В другом варианте, противораковое лекарственное средство, которое вводят одновременно, представляет собой иммунотерапевтический противораковый агент.

Виды раковых заболеваний, которые можно лечить или предупреждать способами по настоящему изобретению, включают, не ограничиваясь ими, саркомы и

5 карциному человека, например, фибросаркома, миксосаркома, липосаркома, хондросаркома, остеогенная саркома, хордома, ангиосаркома, эндотелиосаркома, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, синовиома, мезотелиома, опухоль Юнга, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, карцинома ободочной кишки, рак ободочной и прямой кишки, раковое новообразование анальной области, рак пищевода, рак желудка, гепатоцеллюлярный рак, рак мочевого пузыря, рак эндометрия, рак 10 поджелудочной железы, рак молочной железы, рак яичника, рак предстательной железы, рак желудка, предсердные миокардии, плоскоклеточная карцинома, базальноклеточная карцинома, аденокарцинома, карцинома потовых желез, карцинома сальных желез, 15 новообразования щитовидной и паращитовидных желез, папиллярная карцинома, папиллярные аденокарциномы, цистаденокарцинома, медуллярная карцинома, бронхогенная карцинома, почечно-клеточная карцинома, гепатома, карцинома желчного протока, хориокарцинома, семинома, эмбриональная карцинома, опухоль Вильмса, рак 20 затылочной области, опухоль яичка, карцинома легкого, мелкоклеточная карцинома легкого, немелкоклеточный рак легкого, карцинома мочевого пузыря, эпителиальная карцинома, глиома, гипофизарные новообразования, астроцитома, медуллобластома, 25 крациофарингиома, эпендимома, пинеалома, гемангиобластома, акустическая неврома, шванномы, олигодендроглиома, менингиома, опухоли спинного мозга, меланома, нейробластома, феохромоцитома, тип 1–3, новообразования эндокринных желез, 30 ретинобластома; различные виды лейкемии, например, остшая лимфоцитарная лейкемия и остшая миелоцитарная лейкемия (миелобластная, промиелоцитарная, миеломеноцитная, моноцитарная и эритролейкемия); хроническая лейкемия (хроническая миелоцитарная [гранулоцитарная] лейкемия и хроническая лимфоцитарная лейкемия); и истинная полицитемия, лимфома (болезнь Ходжкинса и неходжкинская лимфома), множественная миелома, макроглобулинемия Волденстрома и заболевание тяжелой цепи.

40 Другие примеры лейкемии включают острую и/или хроническую лейкемию, например, лимфоцитарная лейкемия (примером которой является линия клеток p388 [мышиная]), большая гранулированная лимфоцитарная лейкемия и лимфобластная лейкемия; различные виды лейкемии Т-клеток, например, лейкемия Т-клеток (примерами которой являются СЕМ, Jurkat и HSB-2 [остшая], линия клеток YAC-1 [мышиная]), Т-лимфоцитарная лейкемия и Т-лимфобластная лейкемия; Лейкемия В-клеток (примером которой является линия клеток SB [остшая]), и В-лимфоцитарная лейкемия; различные виды смешанно-клеточной лейкемии, например, лейкемия В- и Т-

клеток и В- и Т- лимфоцитарная лейкемия; различные виды миелоидной лейкемии, например, гранулоцитарная лейкемия, миелоцитарная лейкемия (примером которой является линия клеток HL-60 [промиелоцитарная]) и миелогенная лейкемия (примером которой является линия клеток K562 [хроническая]); нейтрофильная лейкемия; эозинофильная лейкемия; моноцитарная лейкемия (примером которой является линия клеток THP-1 [острая]); миеломоноцитарная лейкемия; миелоидная лейкемия по типу Негели; и нелимфоцитарная лейкемия. Другие примеры лейкемии описаны в главе 60 *The Chemotherapy Sourcebook*, Michael C. Perry Ed., Williams & Williams (1992) и разделе 36 *Holland Frie Cancer Medicine* 5th Ed., Bast et al. Eds., B.C. Decker Inc. (2000). Полное раскрытие вышеупомянутых публикаций включено в данное описание путем ссылки.

Дополнительные виды раковых заболеваний, которые можно лечить или предупреждать способами по настоящему изобретению, включают, не ограничиваясь ими, раковые заболевания ротовой полости и зева, в том числе языка, рта, зева и другие раковые заболевания ротовой полости; раковые заболевания пищеварительной системы, в том числе пищевода, тонкой кишки, прямой кишки, заднего прохода, анального канала, аноректальной области, печени и внутрипеченочных желчных путей, желчного пузыря и других отделов желчевыводящих путей, поджелудочной железы и других пищеварительных органов; раковые заболевания дыхательной системы, в том числе гортани и бронхов; раковые заболевания кости и суставов; раковые заболевания мягких тканей (в том числе, сердца); раковые заболевания половой системы, в том числе шейки матки, тела матки, яичника, вульвы, влагалища и других женских половых органов, яичка, пениса и других мужских половых органов; раковые заболевания мочевых путей, в том числе почки и почечной лоханки, а также мочеточника и других органов мочевых путей; раковые заболевания глаза і орбиты; лейкемия, в том числе острая миелоидная лейкемия и хроническая миелоидная лейкемия.

В одном варианте, предполагается, что раскрытый способ особенно эффективен для лечения субъекта с несолидными опухолями, такими как множественная миелома. В одном варианте, предполагается, что раскрытый способ особенно эффективен против Т-лейкемии (примером которой являются линии клеток Jurkat и СЕМ); В-лейкемии (примером которой является линия клеток SB); промиелоцитов (примером которых является линия клеток HL-60); саркомы матки (примером которой является линия клеток MES-SA); моноцитарной лейкемии (примером которой является линия клеток THP-1 [острая]); и лимфомы (примером которой является линия клеток U937).

В одном варианте, предполагается, что раскрытий способ особенно эффективен для лечения субъекта с иммуночувствительным раковым заболеванием. Иммуночувствительные раковые заболевания — Раковые заболевания это раковые заболевания, которые поддаются лечению иммунотерапией. Ниже иммунотерапия описана более подробно. Раковые заболевания, которые реагируют на иммунотерапию, включают почечно-клеточную карциному, меланому (в том числе поверхностно распространяющуюся меланому, узловатую меланому, лентигиноз конечностей, ограниченный предраковый меланоз, который также называют пятнышком Гетчинсона), множественную миелому, миелому, лимфому, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточную карциному, базально-клеточную карциному, фиброзаркому и злокачественные опухоли мозга.

В одном варианте, предполагается, что раскрытий способ особенно эффективен для лечения субъекта с меланомой.

В одном варианте, предполагается, что раскрытий способ особенно эффективен для лечения субъекта с почечно-клеточной карциномой.

Раскрытий способ особенно эффективен для лечения субъектов, у которых раковое заболевание приобрело устойчивость ко многим лекарственным средствам. Раковое заболевание, которое изначально реагировало на противораковое лекарственное средство, становится устойчивым к противораковому лекарственному средству, когда противораковое лекарственное средство больше не эффективно для лечения субъекта с раковым заболеванием. Например, многие опухоли изначально поддаются лечению противораковым лекарственным средством, уменьшаясь в размере или даже переходя в стадию ремиссии, только чтобы выработать устойчивость к лекарственному средству.

Устойчивые к лекарственному средству опухоли характеризуются возобновлением роста и/или повторным возникновением после видимой ремиссии, несмотря на введение повышенных доз противоракового лекарственного средства. Раковые заболевания, которые выработали устойчивость к двум или больше противораковым лекарственным средствам, называются «устойчивыми ко многим лекарственным средствам». Например, для раковых заболеваний обычным является приобретение устойчивости против 3 или больше противораковых агентов, часто против 5 или больше противораковых агентов, и иногда против 10 или больше противораковых агентов.

Многочисленные нераковые заболевания включают чрезмерный или гиперпролиферативный рост клеток, который называют гиперплазией. В данном описании термины «пролиферативное расстройство», «гиперпролиферативное

расстройство» и «расстройство пролиферации клеток» являются равнозначными и обозначают заболевание или медицинское состояние, включающее патологический рост клеток. Такие расстройства включают рак.

Нераковые пролиферативные расстройства включают пролиферацию клеток гладких мышц, системный склероз, цирроз печени, синдром острой дыхательной недостаточности у взрослых, идиопатическую кардиомиопатию, красную волчанку, ретинопатию, например, диабетическую ретинопатию или другие виды ретинопатии, гиперплазию сердца, связанные с репродуктивной системой расстройства, такие как доброкачественная гиперплазия предстательной железы и кисты яичника, легочный фиброз, эндометриоз, фиброматоз, гарматомы, лимфангиоматоз, саркоидоз, десмоидные опухоли и т. п.

Пролиферация клеток гладких мышц включает пролиферативные расстройства сосудов, например, гиперплазию клеток гладких мышц интимы, рестеноз и закупорку сосудов, особенно стеноз после биологически или механически опосредованного повреждения сосудов, например, повреждение сосудов, связанное с баллонной ангиопластикой или стенозом сосудов. Кроме того, гиперплазия клеток гладких мышц интимы может включать гиперплазию гладких мышц, не относящихся к сосудам, например, гиперплазию при блокировании желчного протока, в бронхиальных дыхательных путях легкого у больных астмой, в почках больных почечным интерстициальным фиброзом и т. п.

Нераковые пролиферативные расстройства также включают гиперпролиферацию клеток кожи, например, псориаз и его различные клинические формы, синдром Рейтера, красный волосистый питириаз, и гиперпролиферативные варианты расстройств кератинизации (например, актинический кератоз, старческий кератоз), склеродермия и т. п.

Другие анти-пролиферативные или противораковые терапевтические средства можно сочетать с соединениями по данному изобретению для лечения пролиферативных и раковых заболеваний. Другие виды лечения или противораковые агенты, которые могут применяться в комбинации с изобретенными противораковыми агентами по настоящему изобретению, включают хирургическое вмешательство, радиотерапию (в том числе, не ограничиваясь ими, гамма-излучение, радиотерапия нейтронным пучком, радиотерапия электронным пучком, терапия протонами, брахитерапия и системное лечениеadioактивными изотопами), эндокринную терапию, модификаторы биологической реакции (в том числе, не ограничиваясь ими,

интерфероны, интерлейкины и опухолевый некротический фактор [TNF]), гипертермия и криотерапия, агенты для смягчения любых побочных эффектов (например, противорвотные средства) и другие зарегистрированные химиотерапевтические лекарственные средства.

Профилактические или терапевтические агенты комбинированной терапии по изобретению можно вводить последовательно или параллельно.

В данном описании термины "гипертермия", "лечение гипертермией", "лечение теплом" и "термотерапия" применяются как равнозначные для обозначения лечения, при котором ткани организма подвергаются действию высоких температур (до 113 °F). В данном описании термин включает все формы гипертермии, в том числе местную, регионарную и терапию всего организма. Различные формы энергии могут применяться для доставки тепла к целевой области, например, микроволны, радиочастотные волны, лазеры и ультразвук. Температура лечения варьирует в зависимости от расположения опухоли и применяемого метода.

При местной гипертермии тепло применяют к небольшому участку (например, опухоли). Методы местной гипертермии варьируют в зависимости от локализации опухоли. Внешнюю гипертермию применяют для лечения опухоли, расположенное в коже или непосредственно под кожей. При таком подходе аппликаторы размещаются поблизости опухоли или на ней и доставляют энергию непосредственно к опухоли. В интракоминальном или внутриполостном подходах применяют зонды, чтобы доставить энергию к опухолям, расположенным в полостях тела или поблизости них. Интерстициальные подходы применяют для лечения опухолей, локализованных глубоко в теле (например, опухоли мозга), вводя зонды или иглы в опухоль под анестезией.

При регионарной гипертермии, тепло подводят к большим участкам ткани (например, полость тела, орган или конечность). Методы обработки глубоко залегающих тканей применяются для лечения раковых заболеваний, локализованных в теле (например, рак затылочной области или рак мочевого пузыря), с применением внешних аппликаторов. Методы регионарной перфузии применяются для лечения раковых заболеваний конечностей или органов (например, меланома, печень или рак легкого). В данном подходе часть крови извлекают и нагревают, после чего нагнетают обратно в конечность или орган. Противораковые лекарственные средства могут вводиться в ходе данного процесса. Непрерывная гипертермическая перитонеальная перфузия применяется для лечения раковых заболеваний в брюшинной полости

(например, перитонеальная мезотелиома или рак желудка). В данном подходе нагретые противораковые лекарственные средства нагнетаются через брюшную полость.

Гипертермия всего организма применяется для лечения метастатических раковых заболеваний. В данном подходе весь организм нагревают до 107–108 °F, применяя различные методы, такие как тепловые камеры или горячие водяные одеяла.

Известно, что гипертермические состояния индуцируют синтез Hsp70.

“Эффективное количество” представляет собой такое количество соединения, которое обеспечивает достижение благоприятного клинического результата при введении соединения субъекту. Например, если соединение по изобретению вводят субъекту с раковым заболеванием, “Благоприятный клинический результат” включает уменьшение массы опухоли, уменьшение метастаза, уменьшение тяжести симптомов, связанных с раком, и/или увеличение продолжительности жизни субъекта по сравнению с отсутствием лечения. Если соединение по изобретению вводят субъекту с расстройством, реагирующим на Hsp70, или расстройством, реагирующим на природные клетки-киллеры, “благоприятный клинический результат” включает уменьшение тяжести или количества симптомов, связанных с расстройством, элиминацию инфекции или увеличение продолжительности жизни субъекта по сравнению с отсутствием лечения. Точное количество соединения, которое вводят субъекту, будет зависеть от вида и тяжести заболевания или состояния, и от таких характеристик субъекта, как общее состояние здоровья, возраст, пол, масса тела и переносимость лекарственных средств. Она также может зависеть от степени, тяжести и вида ракового заболевания. Квалифицированный специалист в данной области сможет определить подходящие дозы в зависимости от перечисленных и других факторов. Эффективные количества раскрытых соединений обычно находятся в интервале от приблизительно 1 мг/мм² в день до приблизительно 10 г/мм² в день, предпочтительно от 10 мг/мм² в день до приблизительно 5 г/мм². При совместном введении с другим противораковым агентом для лечения ракового заболевания, “эффективное количество” второго противоракового агента будет зависеть от вида используемого лекарственного средства. Подходящие дозы известны для зарегистрированных противораковых агентов и могут быть скорректированы специалистом в данной области в соответствии с состоянием субъекта, видом ракового заболевания, подлежащего лечению, и применяемым соединением по изобретению.

Другой вариант настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение по изобретению или его таутомер,

фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат или пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель/наполнитель.

Подходящие фармацевтически приемлемые носители могут содержать инертные ингредиенты, которые не препятствуют биологической активности раскрытых двойных солей. Фармацевтически приемлемые носители должны быть биологически совместимыми, т. е., нетоксичными, не должны вызывать воспалительной реакции, не должны обладать иммуногенностью и не должны вызывать других нежелательных реакций при введении субъекту. Могут применяться стандартные фармацевтические методы приготовления препаратов, такие как описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Препарат соединения для введения будет варьировать в соответствии с выбранным способом введения (например, раствор, эмульсия, капсула). Подходящие фармацевтические носители для парентерального введения включают, например, стерильную воду, физиологический солевой раствор, бактериостатический солевой раствор (солевой раствор, содержащий приблизительно 0,9 % мг/мл бензилового спирта), буферизованный фосфатом солевой раствор, раствор Ханка, раствор Рингера с лактатом и т. п.). Способы капсулирования композиций (например, в твердую желатиновую или циклодекстриновую оболочку) известны из уровня техники (Baker, *et al.*, "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986).

Соединения по изобретению вводят любым подходящим способом, в том числе, например, перорально в форме капсул, суспензий или таблеток, или для парентерального введения. Парентеральное введение может включать, например, системное введение, такое как внутримышечная, внутривенная, подкожная или внутрибрюшинная инъекция. Соединения по изобретению можно также вводить перорально (например, с рационом), местно, ингаляционно (например, интрабронхиальной, интраназальной, оральной ингаляцией или в виде капель в нос), или ректально, в зависимости от вида ракового заболевания, которое подлежит лечению. Пероральное и парентеральное введение представляют собой предпочтительные способы введения.

В настоящее время множество новых лекарственных средств доступны для применения онкологами в лечении больных раковыми заболеваниями. Часто, опухоли в большей степени реагируют на лечение, если противораковые лекарственные средства вводят больному в комбинации, чем при введении таких же лекарственных средств по отдельности и последовательно. Одно из преимуществ данного подхода состоит в том,

что противораковые агенты часто проявляют синергизм, поскольку клетки опухолей одновременно атакуются агентами с многочисленными механизмами действия. Таким образом, часто можно достичь более быстрого уменьшения размера опухоли при введении таких лекарственных средств в комбинации. Другое преимущество комбинированной химиотерапии состоит в большей вероятности полного удаления опухоли и в меньшей вероятности развития устойчивости к противораковым лекарственным средствам, применяемым для лечения больного.

Необходимо, для лечения больного пролиферативным расстройством, таким как рак, или предупреждения рецидива пролиферативного расстройства, такого как раковое заболевание, соединение по изобретению или его таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват, клатрат или пролекарство может вводиться совместно с другими противораковыми агентами, такими как адриамицин, дактиномицин, блеомицин, винбластин, цисплатин, ацивицин, акларубицин, акодазола гидрохлорид; акронин, адозелезин, алдеслейкин, альтретамин; амбомицин, аметантрона ацетат, аминоглутетимид, амсакрин, анастразол, антрамицин, аспарагиназа, асперлин, азацитидин, азетепа, азотмицин, батимастат, бензодепа, бикалутамид, бисантрена гидрохлорид, биснафида димезилат, бизелезин, блеомицина сульфат, брехинар натрий, бропиримин, бусульфан, кактиномицин, калустерон, карацемид, карбетимер, карбоплатин, кармустин, карубицина гидрохлорид, карзелесин, цедефингол, хлорамбуцил, циролемицин, кладрибин, криснатол мезилат, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, даунорубицина гидрохлорид, децитабин, дексормаплатин, дезагуанин, дазегуанина мезилат, диазихон, доксорубицин, доксорубицина гидрохлорид, дролоксилен, дролоксифена цитрат, дромостанолона пропионат, дуазомицин, эдатрексат, эфлорнитина гидрохлорид, эльзамитруции, энлоплатин, энпромат, эпипропидин, эпирубицина гидрохлорид, эрбулозол, эзорубицина гидрохлорид, эстрамустин, эстрамустина натрия фосфат; этанидазол, этопозид, этопозида фосфат, этоприн, фадрозола гидрохлорид, фазарабин, фейретинид, флоксуридин, флударарабина фосфат, фторурацил, флуоротабин, фосхидон, натрий фостриецин, гемцитабин, гемцитабина гидрохлорид, гидроксимочевина, идарубицина гидрохлорид, ифосфамид, илмофозин, интерлейкины II (в том числе рекомбинантные интерлейкины II или гЛ2), интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2б, интерферон альфа-п1, интерферон альфа-п3, интерферон бета 1а, интерферон гамма 1b, ипроплатин, иринотекана гидрохлорид, ланреотида ацетат, летрозол, лейпролида ацетат, лиарозола гидрохлорид, натрий лометрексол, ломустин, лозоксандрона гидрохлорид, мазопрокол, мейтанзин,

5 мелфалан, меногарил, меркаптопурин, метотрексат, метотрексат натрий, метоприн, метуредепа, митиндомид, митокарцин, митокромин, митогиллин, митомальцин, митомицин, митоспер, митотан, митоксандрона гидрохлорид, микофенольная кислота, нокодазол, ногаламицин, ормаплатин, оксисуран, пагаспаргаза, пелиомицин, пентамустин, 10 пепломицина сульфат, перфосфамид, пипобромуан, пипосульфан, пироксандрона гидрохлорид, пликамицин, пломестан, порфимер натрий, порфиromицин, преднимустин, прокарбазина гидрохлорид, пуромицин, пуромицина гидрохлорид, пиразофурин, 15 рибоприн, роглетимид, сафингол, сафингола гидрохлорид, семустин, симтразен, спарфозат натрий, спарзомицин, спирогермания гидрохлорид, спиромустин, спироплатин, стрептонигрин, стрептозоцин, суплофенур, тализомицин, натрий текогалан, тегафур, телоксандрона гидрохлорид, темопорфин, тенипозид, тероксирон, тестолактон, 20 тиамипирин, тиогуанин, тиотепа, тиазофурин, тирапазамин, торемифена цитрат, трестолона ацетат, трицирибина фосфат, триметрексат, триметрексата глюкуронат, трипторелин, тубулозола гидрохлорид, ипритный урацил, уредепа, вапреотид, вертепорфин, винblastина сульфат, винкристина сульфат, виндезин, виндезина сульфат, 25 винепидина сульфат, винглицинат сульфат, винлейрозина сульфат, винорельбина тартрат, винрозидина сульфат, винзолидина сульфат, ворозол, зениплатин, зиностатин, зорубицина гидрохлорид.

30 Другие лекарственные средства, которые могут применяться в комбинации с соединениями по изобретению для лечения больного пролиферативным расстройством, таким как рак, или предупреждения рецидива пролиферативного расстройства, такого как рак, в том числе, не ограничиваясь ими: 20-эпи-1,25 дигидроксивитамин D3, 5-этинилурацил, абиратерон, акларубицин, ацылфулвен, адцепенол, адозелезин, алдеслейкин, антагонисты ALL-TK, альтретамин, амбамустин, амидокс, амифостин, аминолевулиновая кислота, амрубицин, амсакрин, анагрелид, анастразол, 35 андрографолид, ингибиторы ангиогенеза, антагонист D, антагонист G, антареликс, антидорсализирующий морфогенетический протеин-1, антиандроген, (средства для лечения) карциномы предстательной железы, антиэстроген, антинеопластон, антисмысловой олигонуклеотид, афидиколина глицинат, модуляторы гена апоптоза, регуляторы 40 апоптоза, апуриновая кислота, ара-CDP-DL-PTBA, дезаминаза аргинина, азулакрин, атаместан, атримутин, аксиастатин 1, аксиастатин 2, аксиастатин 3, азасетрон, 45 азатоксин, азатирозин, производные баккатина III, баланол, батимастат, антагонисты BCR/ABL, бензохлорины, бизоилстауроспорин, производные бета-лактама, бета-алетин,

бетакламицин В, бетулиновая кислота, ингибитор bFGF, бикалутамид, бизантрен,
 5 бисазиридинилспермин, биснафтид, бистратен, бизелезин, брефлат, бропиримин,
 будотитан, бутионин сульфоксимин, кальципотриол, калфостин С, производные
 камптотецина, канарипокс IL-2, капецитабин, карбоксамид-амино-триазол,
 10 карбоксиамидотриазол, CaRest M3, CARN 700, ингибитор из хрящей, карзелесин,
 ингибиторы казеинкиназы (ICOS), кастаноспермин, цекропин В, цетрореликс, хлорины,
 15 хлорхиноксалина сульфонамид, цикапрост, цис-порфирин, кладрибин, аналоги
 кломифена, клотrimазол, коллисмицин А, коллисмицин В, комбретастатин А4, аналог
 комбретастатина, конагенин, крамбесцидин 816, криснатол, криптофицин 8,
 20 производные криптофицина А, курацин А, циклопентантрахионы, циклоплатам,
 ципемицин, цитарарабина окфосфат, цитолитический фактор, цитостатин, дакликсимаб,
 децитабин, дегидродидемнин В, деслорелин, дексаметазон, дексифосфамид,
 25 дексразоксан, дексверапамил, диазихон, дидемнин В, дидокс, диэтилнорспермин,
 дигидро-5-азацитидин, 9-диоксамицин, дифенил спиромустин, докозанол, доласетрон,
 доксифлуридин, дролоксилен, дронабинол, дуокармицин SA, эбслен, экомустин,
 30 эдельфозин, эдреколомаб, эфлорнитин, элемен, эмитефур, эпирубицин, эпристерид,
 аналог жстрамустины, агонисты эстрогена, антагонисты эстрогена, этанидазол,
 этопозида фосфат, экземестан, фадрозол, фазарабин, фенретинид, филграстим,
 35 финастерид, flavopиридол, флезеластин, флуастерон, флударабин, фтордауноруницина
 гидрохлорид, форфенимекс, форместан, фостриецин, фотемустин, тексафирин
 гадолиний, галлия нитрат, галоцитабин, ганиреликс, ингибиторы желатиназы,
 40 гемцитабин, ингибиторы глутатиона, гепсульфат, херегулин, гексаметилен бисацетамид,
 гиперицин, ибандроновая кислота, идарубицин, идохисилен, идрамантон, илмофозин,
 иломастат, имидазоакридоны, имихимод, иммуностимулирующие пептиды, инсулин-
 45 подобный ингибитор рецептора фактора роста-1, агонисты интерферона, интерфероны,
 интерлейкины, лобенгуан, йододоксорубицин, ипомеанол, 4-, ироплакт, ирсогладин,
 изобенгазол, изохомогаликондин В, итасетрон, джасплакинолид, кахалолид F,
 ламелларин-N триацетат, ланреотид, лейнамицин, ленограстим, лентинана сульфат,
 50 лептолстатин, летрозол, фактор ингибирования лейкемии, лейкоцитарный интерферон
 альфа, лейпролид + эстроген + прогестерон, лейпрорелин, левамизол, лиарозол,
 линейный аналог полиамина, липофильный дисахарид пептид, липофильные соединения
 платины, лислоклиномид 7, лобаплатин, ломбрицин, лометрексол, лонидамин,
 лозоксантрон, ловастатин, локсорибин, луртотекан, лутеция тексафирин, лизофиллин,
 литические пептиды, мейтанзин, манностатин А, маримастат, мазопрокол, маспин,

ингибиторы матрилизина, ингибиторы матричных металлопротеиназ, меногарил, мербарон, метерелин, метиониназа, метоклопрамид, ингибитор фатора подавления макрофагов (MIF), мифепристон, милтефозин, миримостим, рассогласованная 5 двухцепочечная РНК, митогуазон, митолактол, аналоги митомицина, митонафид, митотоксин, фактор роста фибробластов-сапорин, митоксанtron, мофаротен, молграмостим, моноклональное антитело, человеческий хорионический гонадотропин, 10 монофосфориллипид А + ск клеточной стенки микобактерий (*myobacterium*), мопидамол, ингибитор гена устойчивости ко многим лекарственным средствам, терапия на основе супрессора множественных опухолей-1, ипритный противораковый агент, 15 микапероксид В, экстракт клеточной стенки микобактерий, мириапорон, N-ацетилдиналин, N-замещенные бензамиды, нафарелин, нагрестип, налоксон + пентазоцин, напавин, нафтерпин, нартограстим, недаплатин, неморубицин, 20 неридроновая кислота, нейтральная эндопептидаза, нилутамид, низамицин, модуляторы оксида азота, антиоксидант нитроксид, нитруллин, Об-бензилгуанин, октреотид, окиценон, олигонуклеотиды, онапристон, ондансетрон, ондансетрон, орацин, 25 перорадьный индуктор цитокинов, ормаплатин, озатерон, оксараплатин, оксауномицин, палауамин, пальмитоилтризоксин, памидроновая кислота, панакситриол, паномифен, парабактин, пазеллиптин, пегаспаргаза, пелдезин, натрий пентозан полисульфат, 30 пентостатин, пентозол, перфлуброн, перфосфамид, периллиловый спирт, феназаномицин, фенилацетат, ингибиторы фосфатазы, пицибанил, пилокарпина гидрохлорид, пирапубицин, пиритрексим, плацетин А, плацетин В, ингибитор 35 активатора плазминогена, комплекс платины, соединения платины, комплекс платина-триамин, натрий порфимер, порфиromицин, преднизон, пропил-бис-акрилон, простагландин J2, ингибиторы протеасомы, иммунномодулятор на основе протеина А, ингибитор протеинкиназы С, ингибиторы протеинкиназы С, микроальгаль (*microalgal*), 40 ингибиторы протеинкиназы, ингибиторы пуриннуклеозидфосфорилазы, пурпурины, пиразолоакридин, конъюгат пиридоксилированного гемоглобина полиоксиэтилена, antagonисты raf, ралитрексед, рамосетрон, ингибиторы ras фарнезилпротеинтрансферазы, ингибиторы ras, ингибитор ras-GAP, дезметилированный 45 ретеллиптин, рений Re 186 этидронат, ризоксин, рибозимы, ретинамид RII, роглетимид, рохитукин, ромуртид, рохинимекс, рубигинон В1, рубоксил, сафингол, сантопин, SarCNU, саркофитол А, сарграмостим, Sdi 1 миметики, семустин, полученный от 50 стареющих особей ингибитор 1; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы преобразования сигнала, модуляторы преобразования сигнала; белок, связывающийся с

одноцепочечным антигеном; сизофуран, собузоксан, натрий борокаптат, натрий фенилацетат, солверол, соматомедин-связывающий белок, сонермин, спарфозиновая (sparfosic) кислота, спикамицин D, спиромустин, спленопентин, спонгистатин 1, скваламин, ингибитор стволовых клеток, ингибиторы деления стволовых клеток, стипиамид, ингибиторы стромелизина, сульфинозин, суперактивный антагонист вазоактивного кишечного пептида, сурадиста, сурамин, свайнсонин, синтетические гликозаминогликаны, таллимустин, тамоксифена метиодид, тауromустин, тазаротен, текогалан натрий, тегафур, теллурапирилий, ингибиторы теломеразы, темопорфин, темозоломид, тенипозид, тетрахлордекаоксид, тетразомин, талибластин, тиокоралин, тромбопоэтин, миметический тромбопоэтин, тимальфазин, агонист рецептора тимопоэтина, тимотринан, тиреотропный гормон, олово этил этиопурпурин, тирапазамин, титаноцен бихлорид, топсентин, торемифен, тотипotentный фактор стволовых клеток, ингибиторы трансляции, третиноин, триацетилуридин, трицирибин, триметрексат, трипторелин, трописетрон, туростерид, ингибиторы тирозинкиназы, тирфостины, ингибиторы UBC, убенимекс, ингибитор фактора роста из мочеполовой пазухи, антагонисты рецептора урокиназы, вапреотид, вариолин В, система вектора, генная терапия эритроцитов, веларизол, верамин, вердинс, вертепорфин, винорельбин, винксалтин, витаксин, ворозол, занотерон, зениплатин, зиласкорб и зиностатин стималамер. Предпочтительные дополнительные противораковые лекарственные средства — 5-фторурацил и лейковорин.

Примеры терапевтических антител, которые могут применяться в комбинации с соединениями по изобретению для лечения пролиферативного расстройства, такого как рак, или предупреждения рецидива пролиферативного расстройства, такого как рак, включают, не ограничиваясь ими, HERCEPTIN® (трастузумаб, Genentech, CA), который представляет собой гуманизированное моноклональное анти-HER2 антитело для лечения больных метастатическим раком молочной железы; REOPRO® (абциксимаб, Centocor), который представляет собой анти-гликопротеин IIb/IIIa рецептор на тромбоцитах для предотвращения образования сгустка; ZENAPAX® (даклизумаб, Roche Pharmaceuticals, Швейцария), который представляет собой иммunoисупрессивное, гуманизированное моноклональное анти-CD25 антитело для предотвращения острого отторжения почечного аллотрансплантата; PANOREX™, который представляет собой мышиное антитело IgG2a против антигена 17-IA на поверхности клетки (Glaxo Wellcome/Centocor); BEC2, который представляет собой анти-идиотипическое мышиное антитело (эпитоп GD3) IgG (ImClone System); IMC-C225, который представляет собой

химерное анти-EGFR антитело IgG (ImClone System); VITAXINTTM, который представляет собой гуманизированное антитело против αVβ3 интегрина (Applied Molecular Evolution/MedImmune); Campath 1H/LDP-03, который представляет собой гуманизированное антитело IgG1 против CD52 (Leukosite); Smart M195, который представляет собой гуманизированное антитело IgG против CD33 (Protein Design Lab/Kanebo); RITUXANTM, который представляет собой химерное анти-CD20 антитело IgG1 (IDEC Pharm/Genentech, Roche/Zettyaku); LYMPHOCIDETM, который представляет собой гуманизированное анти-CD22 антитело IgG (Immunomedics); LYMPHOCIDETM Y-90 (Immunomedics); Lymphoscan (меченный Tc-99m; радиовизуализация; Immunomedics); Nuvion (против CD3; Protein Design Labs); CM3 представляет собой гуманизированное анти-ICAM3 антитело (ICOS Pharm); IDEC-114 представляет собой приматизированное (primatied) анти-CD80 антитело (IDEC Pharm/Mitsubishi); ZEVALINTM представляет собой меченное радиоактивным изотопом мышиное анти-CD20 антитело (IDEC/Schering AG); IDEC-131 представляет собой гуманизированное анти-CD40L антитело (IDEC/Eisai); IDEC-151 представляет собой приматизированное (primatied) анти-CD4 антитело (IDEC); IDEC-152 представляет собой приматизированное (primatied) анти-CD23 антитело (IDEC/Seikagaku);

SMART анти-CD3 представляет собой гуманизированное анти-CD3 антитело IgG (Protein Design Lab); 5G1.1 представляет собой гуманизированный фактор против комплемента 5 (C5) (Alexion Pharm); D2E7 представляет собой гуманизированное антитело против опухолевого некротического фактора α (TNF-α) (CAT/BASF); CDP870 представляет собой гуманизированный Fab фрагмент против опухолевого некротического фактора α (TNF-α) (Celltech); IDEC-151 представляет собой приматизированное (primatized) анти-CD4 антитело IgG1 (IDEC Pharm/SmithKline Beecham); MDX-CD4 представляет собой человеческое анти-CD4 антитело IgG (Medarex/Eisai/Genmab); CD20-стрептавидин (+ биотин – иттрий 90; NeoRx); CDP571 представляет собой гуманизированное антитело IgG4 против опухолевого некротического фактора α (TNF-α) (Celltech); LDP-02 представляет собой гуманизированное анти-α4β7 антитело (LeukoSite/Genentech); OrthoClone OKT4A представляет собой гуманизированное анти-CD4 антитело IgG (Ortho Biotech); ANTOVATM представляет собой гуманизированное анти-CD40L антитело IgG (Biogen); ANTEGRENTTM представляет собой гуманизированное анти-VLA-4 антитело IgG (Elan); и CAT-152 представляет собой человеческое анти-TGF-β2 антитело (Cambridge Ab Tech).

Химиотерапевтические агенты, которые могут применяться в комбинации с соединениями по изобретению для лечения больного пролиферативным расстройством, таким как рак, или предупреждения рецидива пролиферативного расстройства, такого как рак, включают, не ограничиваясь ими, алкилирующие агенты, антиметаболиты, природные продукты или гормоны. Примеры алкилирующих агентов, пригодных для 5 лечения или предотвращения злокачественных новообразований Т-клеток в способах и композициях по изобретению, включают, не ограничиваясь ими, ипритный азот (например, мехлорэтанамин, циклофосфамид, хлорамбуцил и т. п.), алкилсульфонаты (например, бусульфан), производные нитрозомочевины (например, карmustин, ломустин, и т. п.), или триазены (декарбазин и т. п.). Примеры антиметаболитов, 10 пригодных для лечения или предотвращения злокачественных новообразований Т-клеток в способах и композициях по изобретению, включают, не ограничиваясь ими аналоги фолиевой кислоты (например, метотрексат) или аналоги пиримидина (например, цитарabin), аналоги пурина (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин). Примеры продуктов природного происхождения, пригодных для 15 лечения или предотвращения злокачественных новообразований Т-клеток в способах и композициях по изобретению, включают, не ограничиваясь ими алкалоиды барвинка (например, винblastин, винкристин), эпиподофилотоксины (например, этопозид), антибиотики (например, даунорубицин, доксорубицин, блеомицин), ферменты 20 (например, L-аспарагиназа) или модификаторы биологической реакции (например, интерферон альфа).

Примеры алкилирующих агентов, пригодных для лечения или предотвращения 35 пролиферативного расстройства, такого как рак, в способах и композициях по изобретению, включают, не ограничиваясь ими, ипритный азот (например, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан и т. п.), этиленимин и метилмеламины (например, гексаметилмеламин, тиотепа), алкилсульфонаты (например, бусульфан), производные нитрозомочевины (например, карmustин, ломустин, семустин, стрептозоцин и т. п.), или триазены (декарбазин и т. п.). Примеры антиметаболитов, 40 пригодных для лечения или предотвращения рака в способах и композициях по изобретению, включают, не ограничиваясь ими, аналоги фолиевой кислоты (например, метотрексат) или аналоги пиримидина (например, фторурацил, флоксоуридин, цитарабин), аналоги пурина (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин). 45 Примеры продуктов природного происхождения, пригодных для лечения или предотвращения рака в способах и композициях по изобретению, включают, не 50

ограничиваясь ими, алкалоиды барвинка (например, винбластин, винкристин), эпиподофиллотоксины (например, этопозид, тенипозид), антибиотики (например, актиномицин D, даунорубицин, доксорубицин, блеомицин, пликамицин, митомицин), ферменты (например, L-аспарагиназу) или модификаторы биологической реакции (например, интерферон альфа). Примеры гормонов и антагонистов, пригодных для лечения или предотвращения рака в способах и композициях по изобретению, включают, не ограничиваясь ими, адренокортикоиды (например, преднизон), прогестины (например, гидроксипрогестерона капроат, мегестрола ацетат, медроксипрогестерона ацетат), эстрогены (например, диэтилстильбэстрол, этинилэстрадиол), антиэстроген (например, тамоксифен), андрогены (например, тестостерона пропионат, флуоксиместерон), антиандроген (например, флутамид), аналог гонадотропин-высвобождающего гормона (например, лейпролид). Другие агенты, которые могут применяться в способах и с композициями по изобретению для лечения или предотвращения рака, включают координационные комплексы платины (например, цисплатин, карбоплатин), антрацендион (например, митоксанtron), замещенную мочевину (например, гидроксимочевина), производное метилгидразина (например, прокарбазин), средство, угнетающее кору надпочечников (например, митотан, аминоглутетимид).

В одном варианте, соединения по изобретению могут применяться в комбинации с иммунотерапевтическим агентом для лечения пролиферативного расстройства, такого как рак, или предупреждения рецидива пролиферативного расстройства, такого как рак. Иммунотерапия (которую также называют терапией модификатором биологической реакции, биологической терапией, биотерапией, иммунотерапией или биологической терапией) представляет собой лечение, в ходе которого части иммунной системы используют для борьбы с заболеванием. Иммунотерапия может помочь иммунной системе распознать раковые клетки, или усилить реакцию против раковых клеток. Разновидности иммунотерапии включают активную и пассивную иммунотерапию. Активная иммунотерапия стимулирует собственную иммунную систему организма, в то время как для пассивной иммунотерапии обычно применяют компоненты иммунной системы, созданные за пределами организма.

Примеры активной иммунотерапии включают: вакцины против рака, вакцины (аутологичные или аллогенные) против клеток опухоли, вакцины из дендритных клеток, антигенные вакцины, анти-идиотипические вакцины, вакцины против ДНК, терапию активированными лимфокинами клетками-киллерами (LAK), или инфильтрующую

опухоль лимфоцитарную вакцину (TIL) с интерлейкином-2 (IL-2). Активная иммунотерапия на сегодняшний день применяется для лечения или проходит испытания для лечения различных видов злокачественных новообразований, в том числе меланомы, рака почек, рака мочевого пузыря, рака предстательной железы, рака яичника, рака молочной железы, рака ободочной и прямой кишки, рака легкого, лейкемии, рака предстательной железы, неходжкинской лимфомы, рака поджелудочной железы, лимфомы, множественной миеломы, рака головы и шеи, рака печени, злокачественных опухолей мозга и поздних стадий меланомы.

Примеры пассивной иммунотерапии включают: моноклональные антитела и содержащие токсины терапевтические средства направленного действия. Моноклональные антитела включают простые антитела и конъюгированные антитела (которые также называют прикрепленным, меченными или нагруженными антителами). Простые моноклональные антитела не содержат присоединенного лекарственного средства или радиоактивного материала, тогда как конъюгированные моноклональные антитела присоединены к химиотерапевтическому лекарственному средству (меченные химическим веществом), радиоактивной частице (меченные радиоактивным изотопом) или токсину (иммунотоксин). Целый ряд лекарственных средств в форме простых моноклональных антител зарегистрирован для лечения рака, в том числе:

Ритуксимаб (Rituxan), антитело против антигена CD20, применяемое для лечения неходжкинской лимфомы В-клеток; трастузумаб (Herceptin), антитело против белка HER2, применяемое для лечения поздних стадий рака молочной железы; алемтузумаб (Campath), антитело против антигена CD52, применяемое для лечения хронической лимфоцитарной лейкемии В-клеток (B-CLL); цетуксимаб (Erbilux), антитело против белка EGFR, применяемое в комбинации с иринотеканом для лечения поздних стадий рака ободочной и прямой кишки и для лечения различных видов рака области головы и шеи; и бевацизумаб (Avastin), который представляет собой терапевтическое средство против ангиогенеза, направленное против белка VEGF, и применяется в комбинации с химиотерапией для лечения метастатического рака ободочной и прямой кишки. Целый ряд конъюгированных моноклональных антител зарегистрирован для лечения рака, в том числе: меченное радиоактивным изотопом антитело ибритумомаб тукусстан (Zevalin), которое доставляет радиоактивный изотоп непосредственно к раковым В-лимфоцитам и применяется для лечения неходжкинской лимфомы В-клеток; меченное радиоактивным изотопом антитело тозитумомаб (Bexxar), которое применяется для лечения некоторых видов неходжкинских лимфом; и иммунотоксин гемтузумаб

озогамицин (Mylotarg), который содержит калихеамицин и применяется для лечения острой миелогенной лейкемии (AML). BL22 представляет собой конъюгированное моноклональное антитело, которое в настоящий момент испытывается в качестве средства для лечения волосатоклеточной лейкемии, и проводится несколько клинических испытаний иммунотоксина в качестве средства для лечения различных видов лейкемии, лимфомы и опухолей мозга. Существуют также зарегистрированные меченные радиоактивными изотопами антитела, применяемые для обнаружения злокачественных новообразований, в том числе OncoScint для обнаружения рака ободочной и прямой кишки и рака яичника, и ProstaScint для обнаружения рака предстательной железы. Терапевтические средства направленного действия, содержащие токсины, представляют собой токсины, связанные с факторами роста и не содержащие антител. Пример зарегистрированного терапевтического средства направленного действия, содержащего токсины, — это денилейкин дифтитокс (Ontak), который применяется для лечения разновидности лимфомы кожи (лимфома Т-клеток кожи).

Примеры пригодных разновидностей иммунотерапии включают: цитокины, такие как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), воспалительный белок макрофагов 1-альфа (MIF), интерлейкины (в том числе IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-27), опухолевые некротические факторы (в том числе опухолевый некротический фактор альфа [TNF- α]) и интерфероны (в том числе интерферон-альфа [IFN- α], интерферон-бета [IFN- β] и интерферон-гамма [IFN- γ])); алюминия гидроксид (квасцы); бацилла Кальметта-Герена (BCG); гемоцианин фиссуреллы (KLH); неполный адьювант Фрейнда (IFA); QS-21; DETOX; левамизол; и динитрофенил (DNP). Клинические исследования показали, что объединение IL-2 с другими цитокинами, такими как IFN-альфа, может приводить к синергетической реакции.

Несколько видов иммунотерапии применяются для лечения больных меланомой. IFN- α и интерлейкин-2 (IL-2) зарегистрированы для лечения людей с метастатической меланомой. BCG испытывают в комбинации с вакцинами против меланомы и другими иммунотерапевтическими средствами. Показано, что инфильтрующие опухоль лимфоциты уменьшают опухоли меланомы в клинических испытаниях фазы 1. Показано, что человеческие моноклональные антитела против антигенов ганглиозида

приводят к регрессу рецидивирующих опухолей меланомы кожи. Также показано, что некоторые аутологичные и аллогенные вакцины против опухолевых клеток, антигенные вакцины (в том числе поливалентные антигенные вакцины), вирусные вакцины и вакцины из дендритных клеток уменьшают опухоли. Клинические испытания продолжаются для этих и других иммунотерапевтических средств для лечения меланомы. Выживаемость больных меланомой с выраженной реакцией в форме IgM часто лучше выживаемости больных, которые не вырабатывают или вырабатывают небольшое количество антител IgM (Morton et al., 1992). Показано, что комбинированная иммунотерапия IL-12/TNF-альфа существенно задерживает рост опухоли на трех моделях опухолей у мышей (меланома B16F10, карцинома легкого Льюиса [LL/2] и саркома L1) по сравнению с контрольными животными и мышами, получавшими лечение любым цитокином в отдельности. IFN-альфа зарегистрирован для 10 лечения злокачественной меланомы, хронической миелогенной лейкемии (CML), 15 волосатоклеточной лейкемии и саркомы Капоши.

Несколько видов иммунотерапии применяются для лечения больных раком почек. IFN-альфа и IL-2 зарегистрированы для лечения людей с метастатическим раком почки. Комбинированная терапия, где применяется IL-2, интерферон, и химиотерапия, проходит клинические испытания как средство для лечения рака почек. Показано, что лечение вакциной против опухолевых клеток плюс BCG в качестве адъювантного средства уменьшает опухоли у некоторых больных с поздними стадиями рака почек. Вакцины против ДНК и инфильтрующие опухоль лимфоциты также проходят 20 клинические испытания в качестве лекарственных средств для лечения рака почек. Показано, что химерные моноклональные антитела G250/анти-CD3 с двойной 25 специфичностью опосредуют лизис клеток в клеточных линиях почечно-клеточной карциномы имитированными человеческими Т-клетками CD8+ или стимулированными IL-2 периферическими лимфоцитами крови.

В данном описании "стабилизатор микротубулина" обозначает противораковый агент, который действует, останавливая клетки в фазах G2-M за счет стабилизации микротрубочек. Агенты, которые являются стабилизаторами микротубулина, могут применяться в комбинации с соединениями по изобретению, для лечения больных с пролиферативным расстройством, таким как рак, или предупреждения рецидива пролиферативного расстройства, такого как рак. Примеры стабилизаторов микротубулина включают таксол и аналоги таксола. Дополнительные примеры 30 стабилизаторов микротубулина включают, не ограничиваясь ими, следующие 35

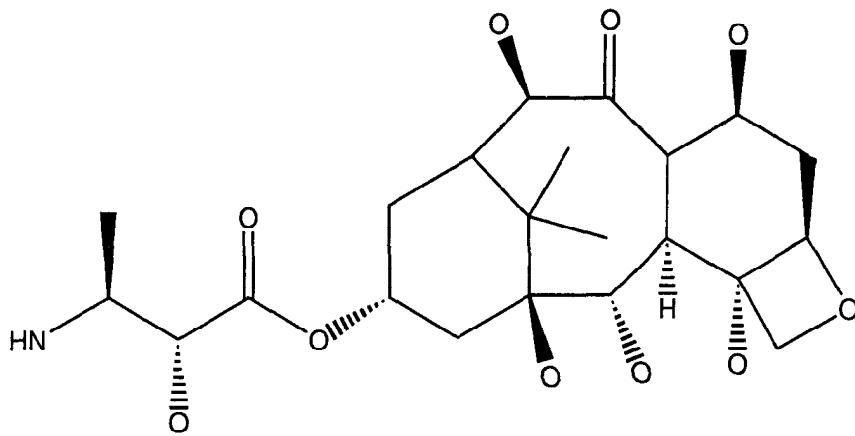
лекарственные средства, присутствующие на рынке, и лекарственные средства в стадии разработки: Дискодермолид (Discodermolide, также известный как NVP-XX-A-296); Эпотилоны (Epothilones, такие как Эпотилон А, Эпотилон В, Эпотилон С [также известный как дезоксиэпотилон А или dEpoA]; Эпотилон D [также известный как KOS-862, dEpoB и дезоксиэпотилон B]; Эпотилон Е; Эпотилон F; N-оксид Эпотилона В; N-оксид Эпотилона А; 16-аза-эпотилон В; 21-аминоэпотилон В (также известный как BMS-310705); 21-гидроксиэпотилон D [также известный как дезоксиэпотилон F и dEpoF], 26-фторэпотилон); FR-182877 [Fujisawa, также известный как WS-9885B], BSF-223651 [BASF, также известный как ILX-651 и LU-223651]; AC-7739 [Ajinomoto, также известный как AVE-8063A и CS-39.HCl]; AC-7700 [Ajinomoto, также известный как AVE-8062, AVE- 8062A, CS-39-L-SER.HCl и RPR-258062A]; Фиджианолид (Fijianolide) В; Лаулималид; Карибаэозид; Карибазолин; Таккалонолид; Элеутеробин, саркодиктиин, Лаулималид, Диктиостатин-1, эфиры Ятродана (Jatrophane); а также их аналоги и производные.

В данном описании "ингибитор микротубулина" обозначает противораковый агент, который действует, препятствуя полимеризации тубулина или сборке микротрубочки. Агенты, которые являются ингибиторами микротубулина, могут применяться в комбинации с соединениями по изобретению, для лечения больных с пролиферативным расстройством, таким как рак, или предупреждения рецидива пролиферативного расстройства, такого как рак. Примеры ингибиторов микротубулина включают, не ограничиваясь ими, следующие лекарственные средства, присутствующие на рынке, и лекарственные средства в стадии разработки: эрбулозол (Erbulazole, также известный как R-55104); Доластатин 10 (Dolastatin 10, также известный как DLS-10 и NSC-376128); мивобулин изетионат (также известный как CI-980); винкристин; NSC-639829; ABT-751 (Abbot, также известный как E-7010); алторирины (Altorhryptins, такие как алториритин А и алториритин С); спонгистатины (Spongistatins, такие как спонгистатин 1, спонгистатин 2, спонгистатин 3, спонгистатин 4, спонгистатин 5, спонгистатин 6, спонгистатин 7, спонгистатин 8 и спонгистатин 9); цемадотина (Cemadotin) гидрохлорид (также известный как LU-103793 и NSC-D-669356); ауристатин (Auristatin) PE (также известный как NSC-654663); соблидотин (Soblidotin, также известный как TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, также известный как LS-4577); LS-4578 (Pharmacia, также известный как LS-477-P); LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia); RPR-112378 (Aventis); винкристина сульфат; DZ-3358 (Daiichi); GS-164 (Takeda); GS-198 (Takeda); KAR-2 (Венгерская Академия Наук); SAH-49960

(Lilly/Novartis); SDZ-268970 (Lilly/Novartis); AM-97 (Armad/Kyowa Hakko); AM-132 (Armad); AM-138 (Armad/Kyowa Hakko); IDN-5005 (Indena); криптофицин (Cryptophycin) 52 (также известный как LY-355703); витилевуамид; тубулизин А; канадензол; центауреидин (также известный как NSC-106969); T-138067 (Tularik, также известный как T-67, TL-138067 и TI-138067); COBRA-1 (Parker Hughes Institute, также известный как DDE-261 и WHI-261); H10 (Канзасский государственный Университет); H16 10 (Канзасский государственный Университет); Онкоцидин (Oncocidin) A1 (также известный как BTO-956 и DIME); DDE-313 (Parker Hughes Institute); SPA-2 (Parker Hughes Institute); SPA-1 (Parker Hughes Institute, также известный как SPIKET-P); 3- 15 IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, также известный как MF-569); Наркозин (Narcosine, также известный как NSC-5366); Наскапин (Nascapine), D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott); Гемиастерлин (Hemasterlin); 3-BAABU 20 (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, также известный как MF-191); TMPN (Аризонский государственный Университет); ванадоцен ацетилацетонат; T-138026 (Tularik); Монсатрол (Monsatrol); Инаноцин (Inanocine, также известный как NSC- 698666); 3-IAABE (Cytoskeleton/ Mt. Sinai School of Medicine); A-204197 (Abbott); T-607 25 (Tularik, также известный как T-900607); RPR-115781 (Aventis); Элеутеробины (Eleutherobins, такие как дезметилэлеутеробин, дезэтилэлеутеробин, изоэлеутеробин А и Z-элеутеробин); Галихондрин В (Halichondrin B); D-64131 (Asta Medica); D-68144 (Asta 30 Medica); диазонамид А (Diazonamide A); A-293620 (Abbott); NPI-2350 (Nereus); TUB-245 (Aventis); A-259754 (Abbott); Диозостатин (Diozostatin); (-)-фенилагистин (также известный как NSCL-96F037); D-68838 (Asta Medica); D-68836 (Asta Medica); 35 Миосеверин В (Myoseverin B); D-43411 (Zentaris, также известный как D-81862); A-289099 (Abbott); A-318315 (Abbott); HTI-286 (также известный как SPA-110, соль трифторацетат) (Wyeth); D-82317 (Zentaris); D-82318 (Zentaris); SC-12983 (NCI); 40 Ресверастатин (Resverastatin) натрий фосфат; BPR-0Y-007 (Национальные Исследовательские Институты Здоровья); SSR-250411 (Sanofi); комбretастатин А4 (Combretastatin A4); а также их аналоги и производные.

45 Таксол (Taxol®), который также носит название “паклитаксел”, представляет собой хорошо известное противораковое лекарственное средство, механизм действия которого состоит в усилении и стабилизации образования микротрубочек. Строение Таксола (Taxol®) показано на фиг. 1. Известно множество аналогов Таксола (Taxol®), в том числе Таксотер (Taxotere®), структура которого показана на фиг. 2. Таксотер (Taxotere®) также называется “доцетакселом”. Строение других аналогов Таксола

(Taxol®) показано на фиг. 3–23. Указанные соединения содержат базовый скелет таксана как общий структурный признак, а также продемонстрирована их способность останавливать клетки в фазе G2-M в результате стабилизации микротрубочек. Таким образом, из фиг. 3–23 очевидно, что широкий спектр заместителей может быть присоединен к скелету таксана, и это не окажет нежелательного действия на биологическую активность. Также очевидно, что 0, 1 или оба циклогексановых кольца аналога таксола могут содержать двойную связь в обозначенных положениях. С целью ясности, базовый скелет таксана показан ниже на структурной формуле (XXVI):



(XXVI).

Двойные связи опущены в циклогексановых кольцах скелета таксана, представленного структурной формулой (XXVI). Основной скелет таксана может включать 0 или 1 двойную связь в одном или обоих циклогексановых кольцах, как показано на фиг. 3–23 и в структурных формулах (XXVII) и (XXVIII) ниже. Целый ряд атомов также опущен в структурной формуле (XXVI), чтобы показать положения, в которых обычно существуют вариации структуры среди аналогов Таксола. Например, замещение в скелете таксана просто кислородным атомом указывает, что гидроксил, ацил, аллокси или другой кислородсодержащий заместитель обычно расположен в данном положении. Эти и другие виды замещения на скелете таксана могут быть осуществлены без потери способности увеличивать и стабилизировать образование микротрубочек. Таким образом, термин “аналог Таксола (Taxol®)” в данном описании определен как обозначающий соединение, которое имеет основной скелет таксана и которое способствует образованию микротрубочек. Аналоги Таксола (Taxol®) могут быть введены в композицию коллоидных наночастиц, чтобы улучшить время инфузии и исключить необходимость введения лекарственного средства с Cremophor®, которые

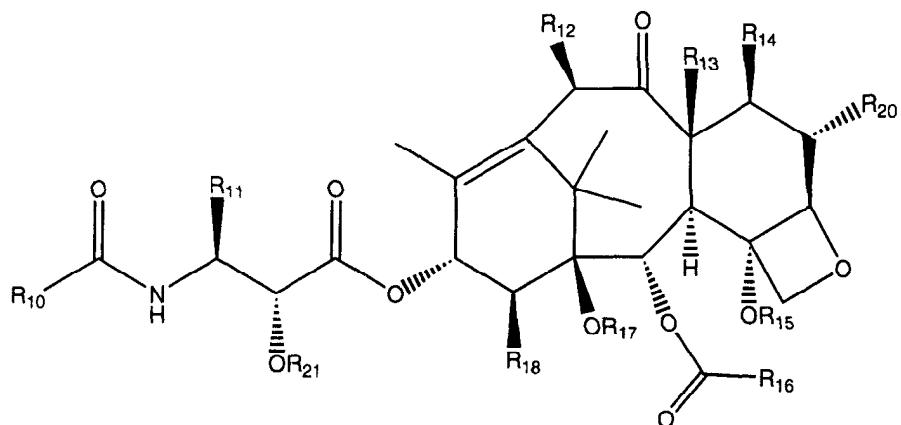
вызывает реакцию гиперчувствительности у некоторых больных. Пример аналога Taxol® в форме композиции коллоидных наночастиц — это Абраксан (Abraxane), который представляет собой композицию коллоидных наночастиц, стабилизированную белком паклитаксела, который разбавляют солевым раствором.

Типично, аналоги Таксола (Taxol®), используемые в данном изобретении, представлены структурной формулой (XXVII) или (XXVIII):

10

15

20



25

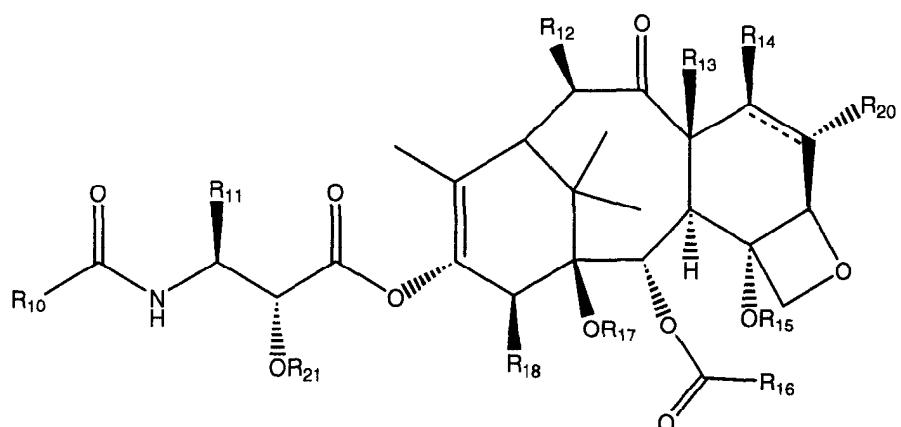
(XXVII).

30

35

40

45



50

(XXVIII).

R_{10} представляет собой нижнюю алкильную группу, замещенную нижнюю алкильную группу, фенильную группу, замещенную фенильную группу, $-SR_{19}$, $-NHR_{19}$ или $-OR_{19}$.

R_{11} представляет собой нижнюю алкильную группу, замещенную нижнюю алкильную группу, арильную группу или замещенную арильную группу.

R_{12} представляет собой $-H$, $-OH$, нижний алкил, замещенный нижний алкил, нижний алкокси, замещенный нижний алкокси, $-O-C(O)-($ нижний алкил $)$, $-O-C(O)-($ замещенный нижний алкил $)$, $-O-CH_2-O-($ нижний алкил $)$ $-S-CH_2-O-($ нижний алкил $)$.

R_{13} представляет собой $-H$, $-CH_3$, или, вместе с R_{14} , $-CH_2-$.

R_{14} представляет собой $-H$, $-OH$, нижний алкокси, $-O-C(O)-($ нижний алкил $)$, замещенный нижний алкокси, $-O-C(O)-($ замещенный нижний алкил $)$, $-O-CH_2-O-P(O)(OH)_2$, $-O-CH_2-O-($ нижний алкил $)$, $-O-CH_2-S-($ нижний алкил $)$ или, вместе с R_{20} , двойную связь;

R_{15} представляет собой $-H$, нижний ацил, нижний алкил, замещенный нижний алкил, алкоксиметил, алкилтиометил, $-OC(O)-O($ нижний алкил $)$, $-OC(O)-O($ замещенный нижний алкил $)$, $-OC(O)-NH($ нижний алкил $)$ или $-OC(O)-NH($ замещенный нижний алкил $)$.

R_{16} представляет собой фенил или замещенный фенил.

R_{17} представляет собой $-H$, нижний ацил, замещенный нижний ацил, нижний алкил, замещенный, нижний алкил, (нижний алкокси)метил или (нижний алкил)тиометил.

R_{18} представляет собой $-H$, $-CH_3$ или, вместе с R_{17} и атомами углерода, к которым присоединены R_{17} и R_{18} , образует 5- или 6-членное неароматическое гетероциклическое кольцо.

R_{19} представляет собой нижнюю алкильную группу, замещенную нижнюю алкильную группу, фенильную группу, замещенную фенильную группу.

R_{20} представляет собой $-H$ или галоген.

R_{21} представляет собой $-H$, нижний алкил, замещенный нижний алкил, нижний ацил или замещенный нижний ацил.

Предпочтительно, переменные в структурных формулах (XXVII) и (XXVIII) определены следующим образом: R_{10} представляет собой фенил, *трет*-бутокси, $-S-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-S-CH(CH_3)_3$, $-S-(CH_2)_3CH_3$, $-O-CH(CH_3)_3$, $-NH-CH(CH_3)_3$, $-CH=C(CH_3)_2$ или *пара*-хлорфенил; R_{11} представляет собой фенил, $(CH_3)_2CHCH_2-$, -2 -фуранил, циклопропил или *пара*-толуил; R_{12} представляет собой $-H$, $-OH$, CH_3CO- или $-(CH_2)_2-N-$

морфолино; R₁₃ представляет собой метил, или R₁₃ и R₁₄ вместе представляют собой -CH₂-;

R₁₄ представляет собой -H, -CH₂SCH₃ или -CH₂-O-P(O)(OH)₂; R₁₅ представляет собой CH₃CO-;

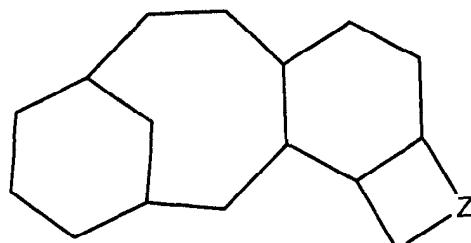
R₁₆ представляет собой фенил; R₁₇ -H, или R₁₇ и R₁₈ вместе представляют собой -O-CO-O-;

R₁₈ представляет собой -H; R₂₀ представляет собой -H или -F; и R₂₁ представляет собой -H, -C(O)-CHBr-(CH₂)₁₃-CH₃ или -C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃; -C(O)-CH₂-CH(OH)-COOH, -C(O)-CH₂-O-C(O)-CH₂CH(NH₂)-CONH₂, -C(O)-CH₂-O--CH₂CH₂OCH₃ или -C(O)-O-C(O)-CH₂CH₃.

Аналог Таксола (Taxol®) также может быть связан с или присоединен к фармацевтически приемлемому полимеру, такому как полиакриламид. Один из примеров полимера данного типа показан на фиг. 24. Термин “аналог Таксола (Taxol®)” в данном описании включает такие полимеры.

В некоторых вариантах, аналоги Таксола (Taxol®) содержат скелет таксана, представленный структурной формулой XXIX, где Z представляет собой O, S или NR.

Аналоги Таксола (Taxol®), которые содержат скелет таксана, представленный структурной формулой XXIX, могут содержать различные заместители, присоединенные к скелету таксана, и могут содержать двойную связь в 0, 1 или обоих циклогексановых кольцах как показано, например, на фиг. 3–23.



(XXIX)

Различные аналоги Таксола (Taxol®) и препараты Таксола (Taxol®) описаны в Hennenfent et al. (2006) *Annals of Oncology* 17:735-749; Gradishar (2006) *Expert Opin. Pharmacother.* 7(8):1041-53; Attard et al. (2006) *Pathol Biol* 54(2):72-84; Straubinger et al. (2005) *Methods Enzymol.* 391:97-117; Ten Tije et al. (2003) *Clin Pharmacokinet.* 42(7):665-85; и Nuijen et al. (2001) *Invest New Drugs.* 19(2):143-53, полное раскрытие которых включено в данное описание путем ссылки.

В некоторых вариантах изобретения предлагается способ лечения или ингибирования ангиогенеза у субъекта, который нуждается в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, представленного формулами (I)–(XVI) и приведенного в табл. 1. В данном описании термин “ангиогенез” обозначает фундаментальный процесс генерации новых кровеносных сосудов в тканях или органах.

Ангиогенез вовлечен или связан со многими заболеваниями или состояниями, в том числе, не ограничиваясь ими: рак; неоваскулярное заболевание глаза; возрастная дегенерация желтого пятна; диабетическая ретинопатия, ретинопатия недоношенных; отторжение трансплантата сетчатки; неоваскулярная глаукома; ретролентальные фиброплазии; эпидемический кератоконъюнктивит; дефицит витамина А; чрезмерное ношение контактных линз; атопический кератит; верхний лимбальный кератоконъюнктивит; птеригий глаза сухой (*pterygium keratitis sicca*); синдром Сьюргена (*sjogrens*); розовые угри; бородавки; экзема; филектенулоз (*phylectenulosis*); сифилис; микобактериальная инфекция; дегенерация липидов; химические ожоги; бактериальные язвы; грибковые язвы; инфекция *Herpes simplex*; инфекция *Herpes zoster*; протозойная инфекция; саркома Капоши; язва Мурена; краевая дегенерация Терриена; краевой кератолиз; ревматоидный артрит; системная волчанка; полиартриит; травма; саркоидоз Вегенера; склерит; болезнь Стивенса-Джонсона; пемфигоид; радиальная кератотомия; отторжение трансплантата роговицы; диабетическая ретинопатия; дегенерация желтого пятна; серповидно-клеточная анемия; саркоид; сифилис; эластичная псевдоксантома; болезнь Педжета; закупорка вены; закупорка артерии; обструктивное заболевание сонной артерии; хроническийuveit/витрит; микобактериальная инфекция; болезнь Лайма; системная красная волчанка; ретинопатия недоношенных; болезнь Илза; болезнь Бехчета; инфекции, вызывающие ретинит или хондоидит; подозрение на глазной гистоплазмоз; болезнь Беста; близорукость; ямки диска зрительного нерва: болезнь Штаргардта; атеросклероз сосудов хориоидей; хроническое отслоение сетчатки; синдромы повышенной вязкости; токсоплазмоз; осложнения травмы и состояния после лазерной хирургии; заболевания, связанные с покраснением радужки (неоваскуляризация угла глаза); заболевания, вызванные аномальной пролиферацией фиброваскулярной или волокнистой ткани, включая все формы пролиферативной витреоретинопатии; ревматоидный артрит; остеоартрит; язвенный колит; болезнь Крона; бартонеллез; атеросклероз; болезнь Ослера-Вебера-Рендю; наследственная геморрагическая телеангэктомия; легочный гемангиоматоз; предэклампсия; эндометриоз; фиброз печени и почки; пороки развития (органогенез); изменение цвета

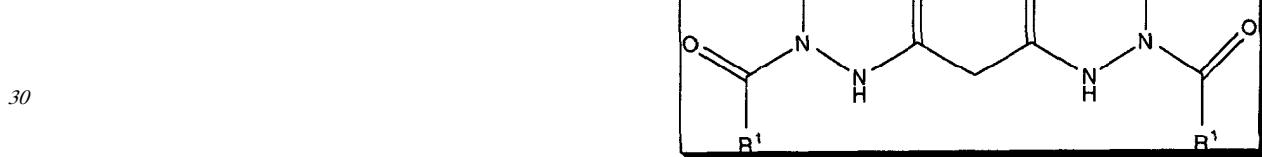
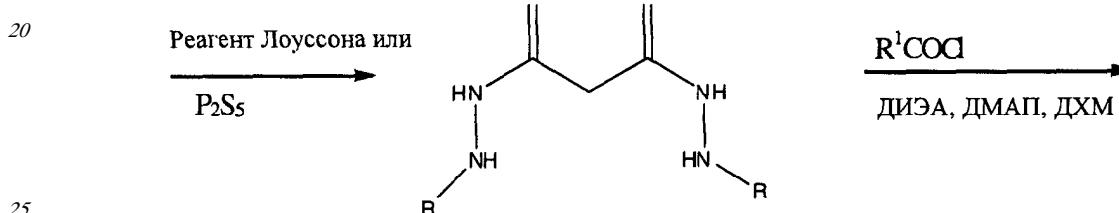
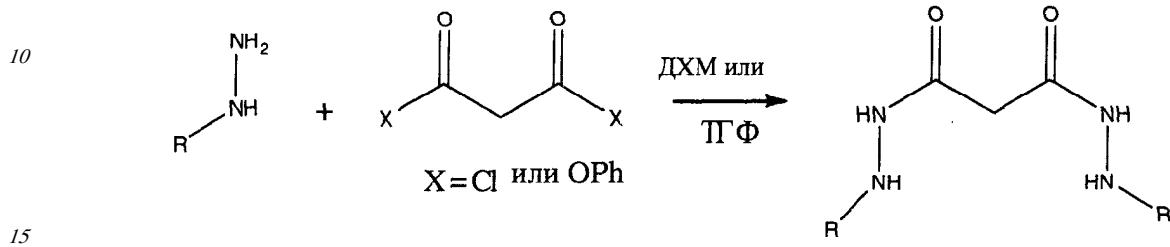
5 кожа (например, гемангиома, пламенеющий невус или простой невус); заживление ран; гипертрофические рубцы, т. е., келлоидные рубцы; грануляция ран; адгезия сосудов; вирусный доброкачественный лимфаденит (болезнь от кошачьих царапин); язвы (*Helicobacter pylori*); кератоконъюнктивит; гингивит; заболевание периодонта; эпулид; 10 гепатит; тонзиллит; ожирение; ринит; ларингит; трахеит; бронхит; бронхиолит; пневмония; интерстициальный легочный фиброз; отек легких; нейродермит; тиреоидит; 15 увеличение щитовидной железы; эндометриоз; гломерулонефрит; гастрит; воспаление кости и разрушение хряща; тромбоэмбolicкое заболевание; и болезнь Бюргера. Активность против ангиогенеза может быть продемонстрирована любым способом, известным специалисту в данной области, например, способом, описанным в данном описании в Примерах 9 и 10.

20 Агенты против ангиогенеза, которые можно вводить совместно с соединениями по изобретению, включают Дальтепарин, Сурамин, АВТ-510, Комбretастатина фосфат A4, Леналидомид, LY317615 (Энзастаурин), изофлавон сои (генистеин; экстракт белков сои), талидомид, AMG-706, анти-VEGF антитело (бевацизумаб; Авастин [AvastinTM]), AZD2171, Bay 43-9006 (зорофениб тозилат), PI-88, PTK787/ZK 222584 (вatalаниб), 25 SU11248 (сунитиниб малат), VEGF-Trap, XL184, ZD6474, ATN-161, EMD 121974 (циленигтид), целеоксиб, ангиостатин, эндостатин, регранекс, аплиграф, паклитаксел, тетрациклины, кларитромицин, лазикс, каптоприл, аспирин, аналоги витамина D3, 30 ретиноиды, имихомод, интерферон альфа 2а, миноциклин, перевязочные материалы, содержащие медь и пептид, LucentisTM, ATG002, пегаптаниб натрий, триптофанил-тРНК синтетаза, скваламина лактат, анекортав ацетат, AdPEDF, AG-013958, JSM6427, 35 TG100801, веглин, эфиры аскорбиновой кислоты (и их аналоги) и памидронат.

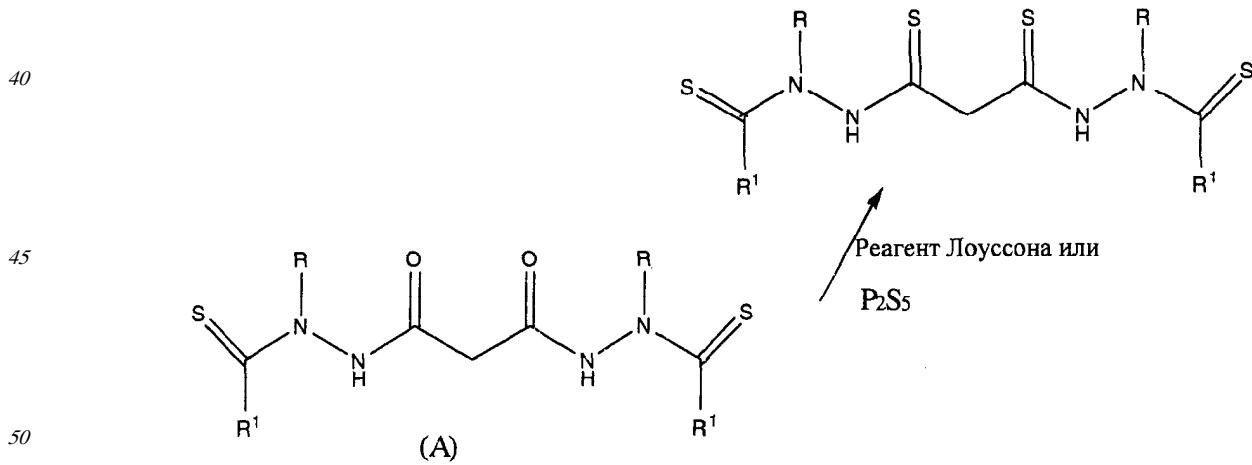
40 В данном описании термин “профилактика” или “предупреждение” означает, что рецидив состояния или заболевания менее вероятен при лечении соединениями по изобретению, чем в отсутствие лечения соединениями по изобретению (например, как минимум на 10 %, 20 %, 30 %, 40 % или 50 % менее вероятно), т. е., частичное предотвращение или ингибирование рецидива. Таким образом, раскрытие 45 терапевтические средства уменьшают вероятность рецидива состояния или заболевания, которое подлежит лечению.

Соединения по изобретению могут быть получены в соответствии с приведенными ниже схемами или по любому способу, известному специалистам в данной области.

5

Схема I:

35 Альтернативный метод



Соединения Формулы А на Схеме I могут быть получены в соответствии с патентом США № 6,800,660, патентом США № 6,762,204 или патентом США № 6,825,235, которые включены в данное описание путем ссылки во всей их полноте, или по любому способу, известному специалистам в данной области.

Схема II:

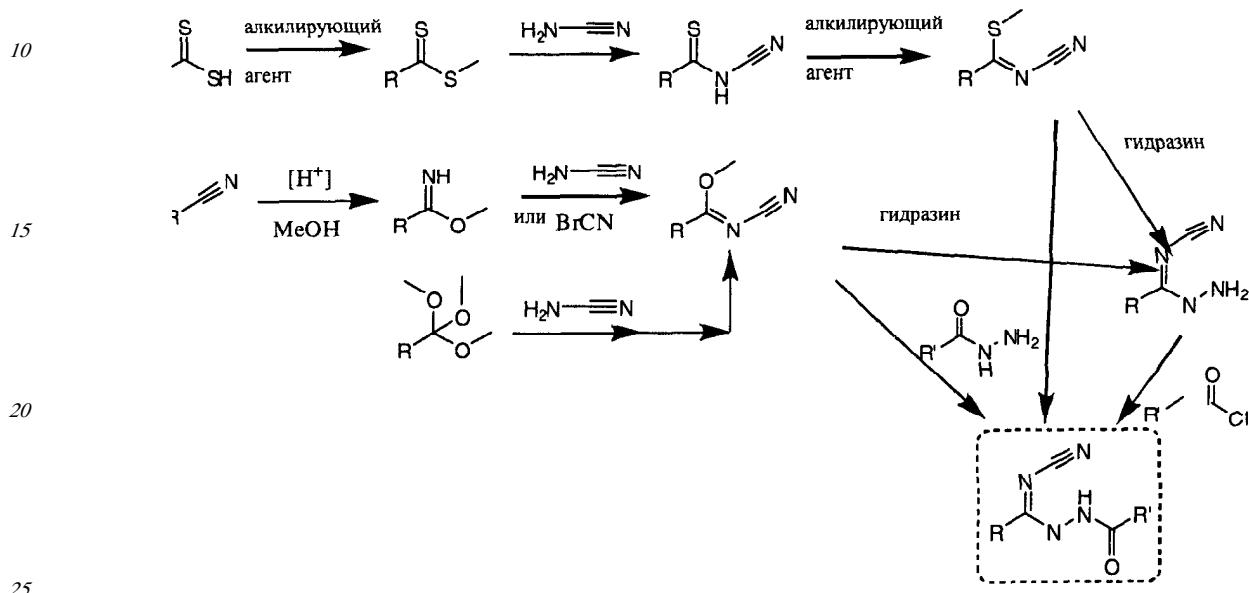
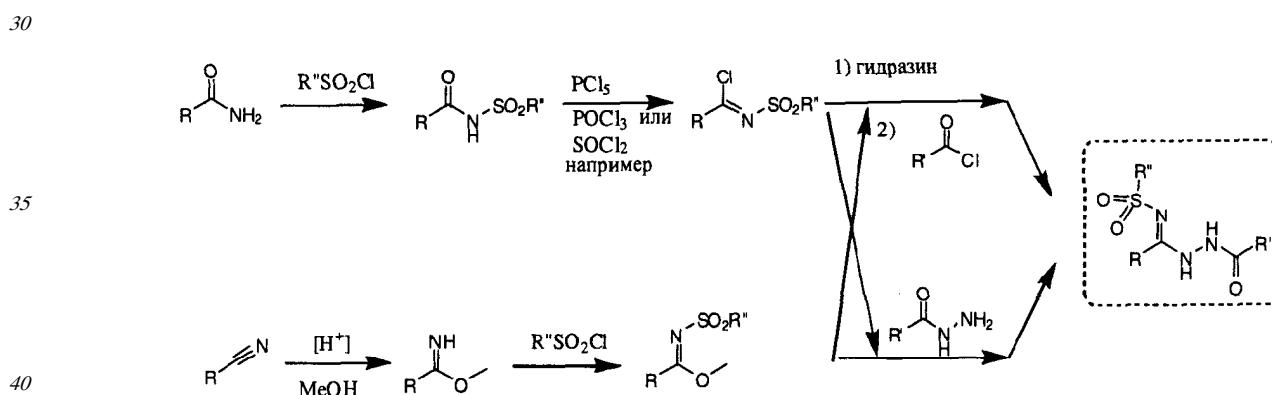


Схема III:



45

50

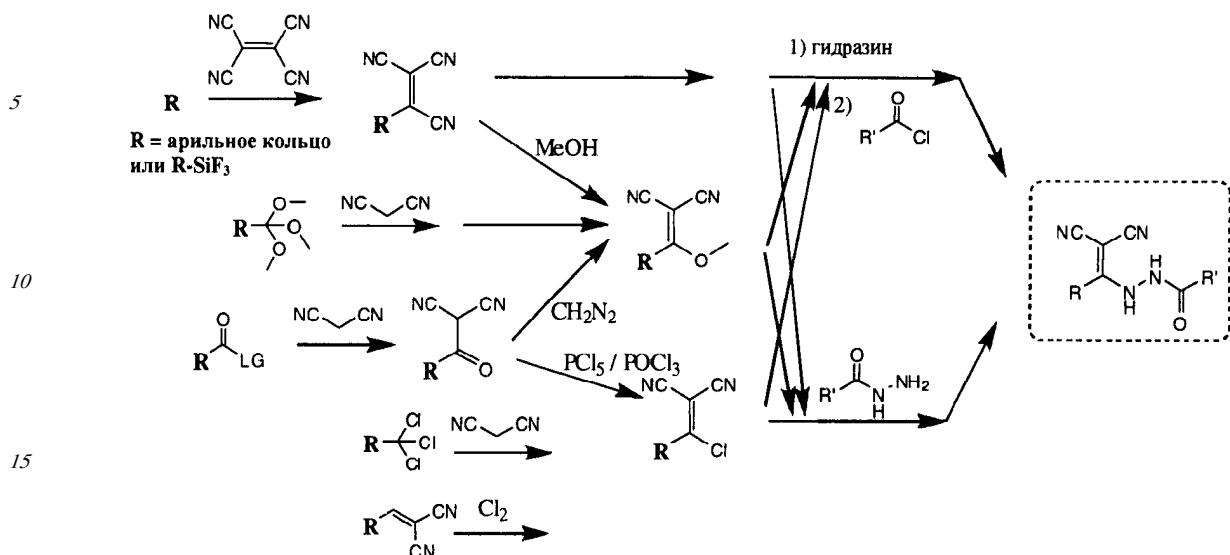
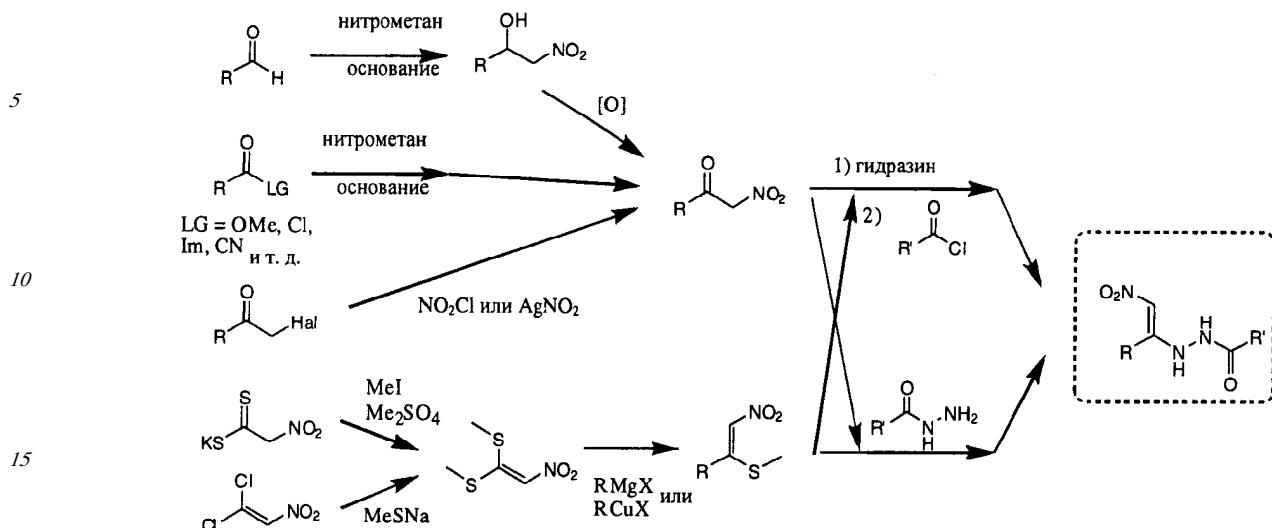
Схема IV:

Схема VI:



Для схем II-VI, тиогидразид, хлорангидрид тиокислоты или другой карбонилмиметик может использоваться вместо гидразида и хлорангидрида кислоты. Алкилированные гидразины и гидразиды могут использоваться вместо гидразина или гидразида. Карбонилмиметики могут использоваться вместо карбонильной или тиокарбонильной группы, причем гидразиномиметик с одной схемы может реагировать с “гидразидофилом” с другой схемы.

30

35

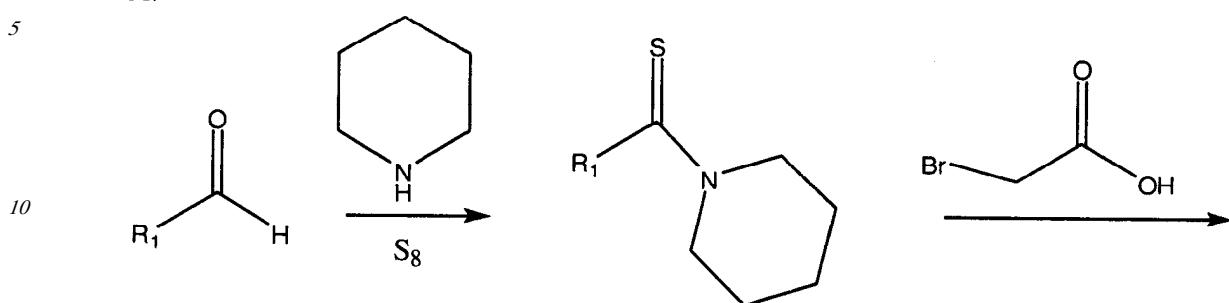
40

45

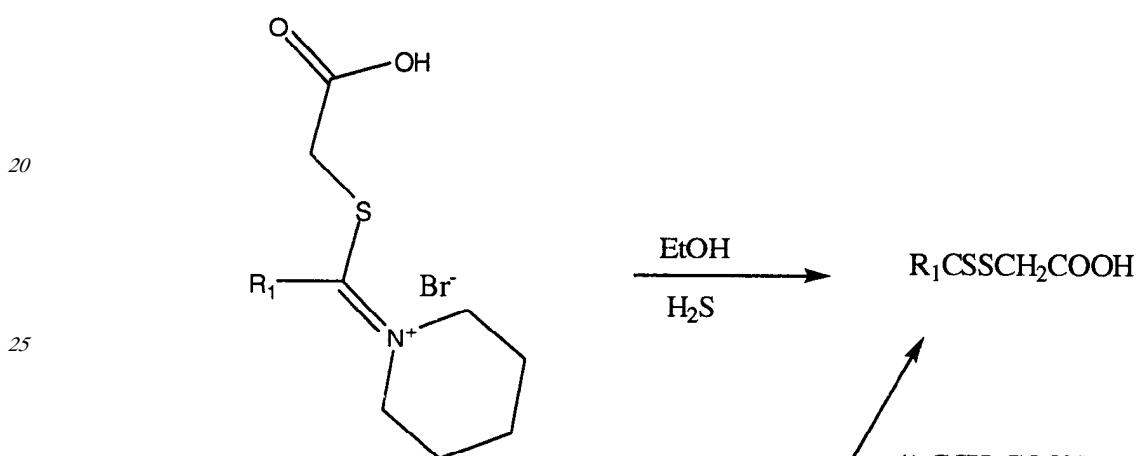
50

Схема VII:

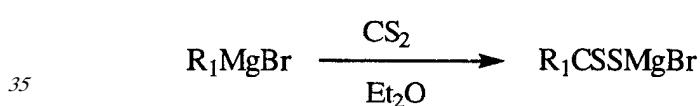
A._i



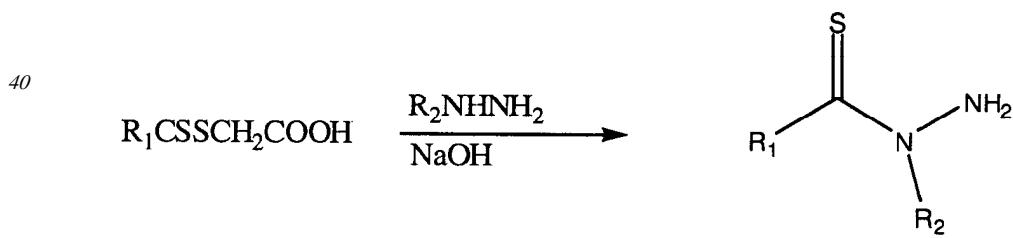
15



30



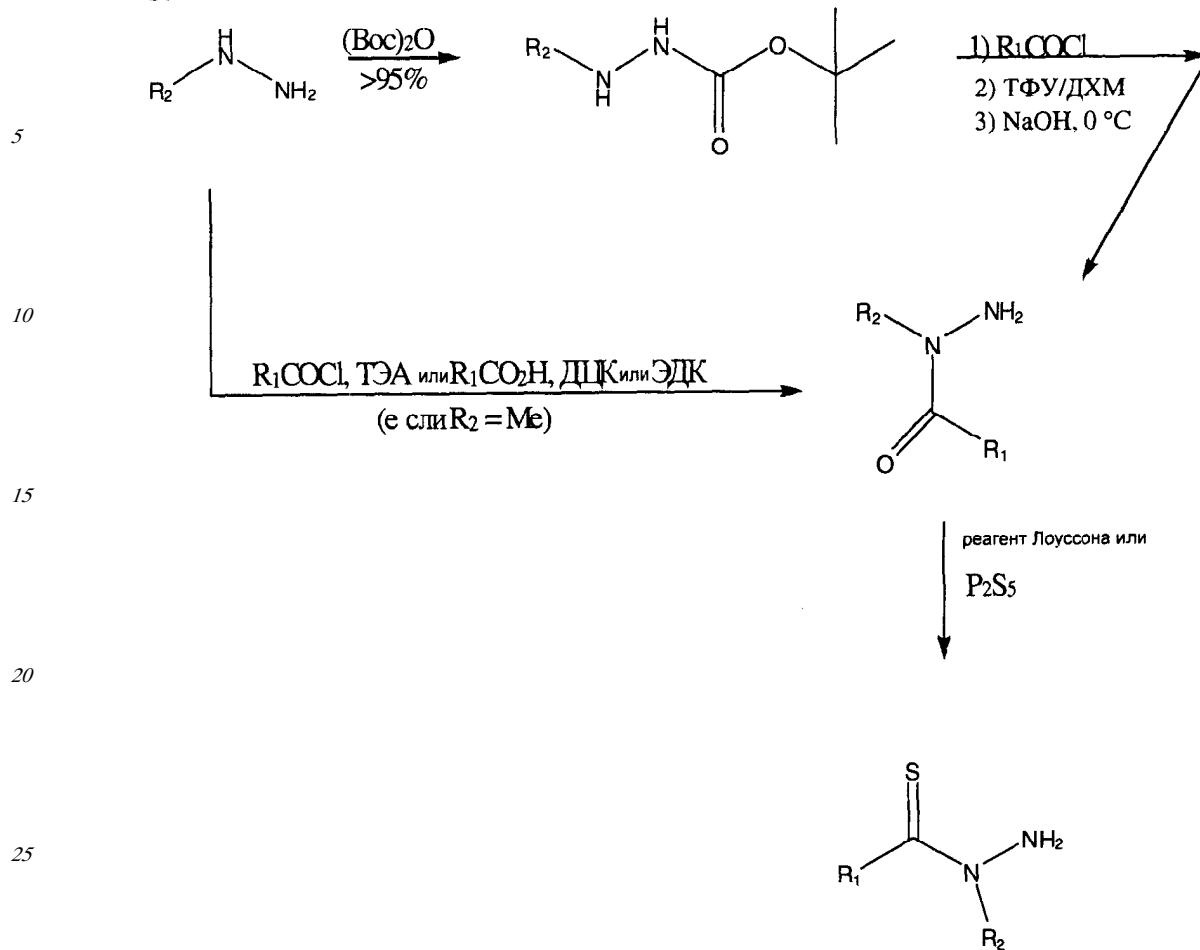
B.



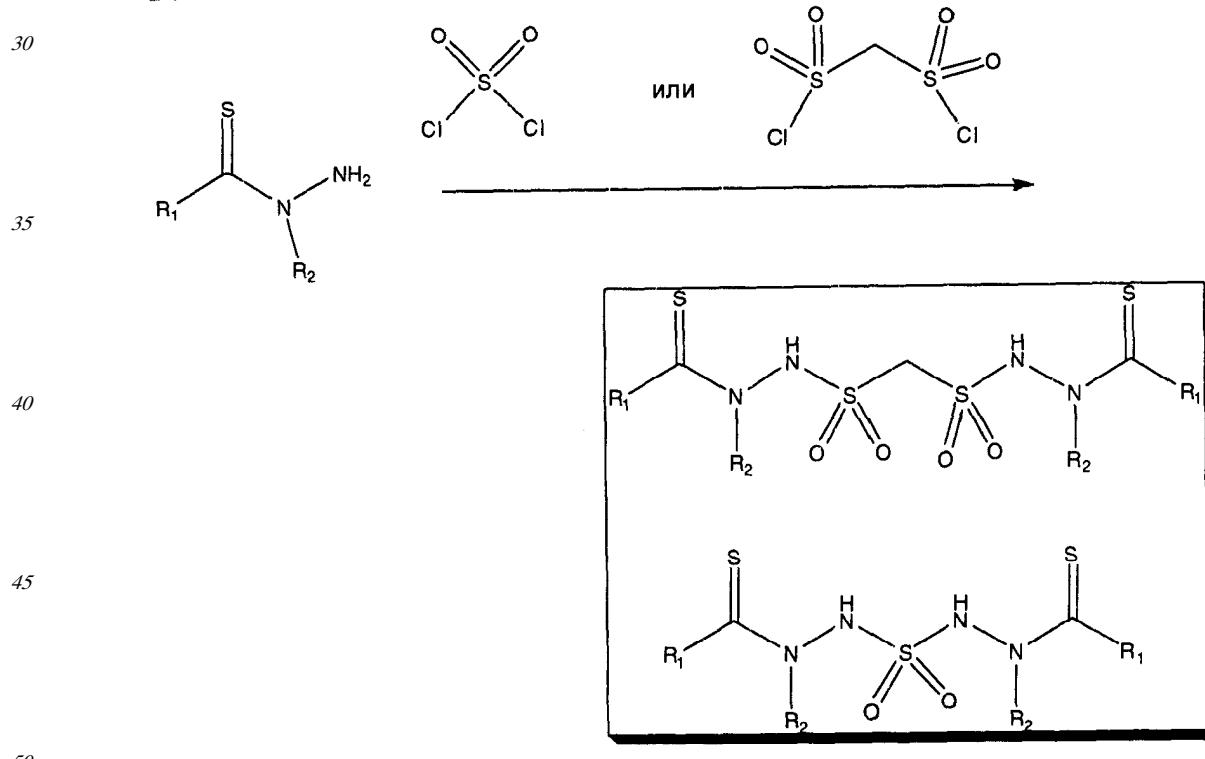
45

50

C.



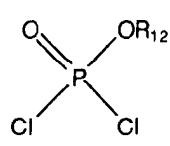
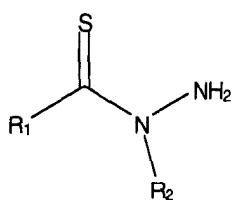
D.



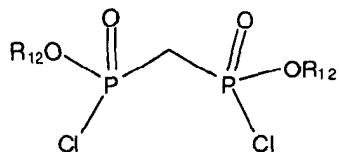
50

E.

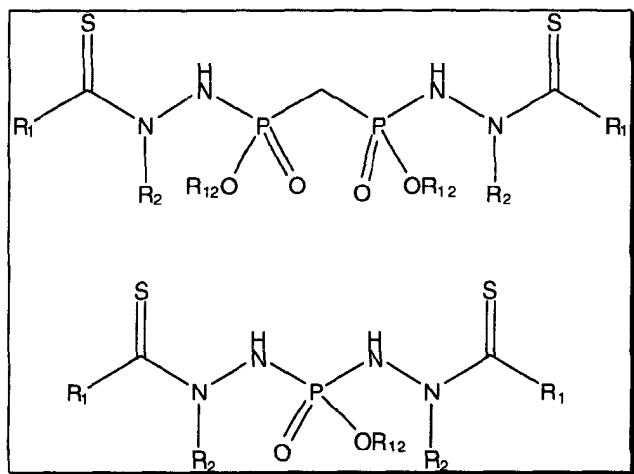
5



ИЛИ



10



15

20

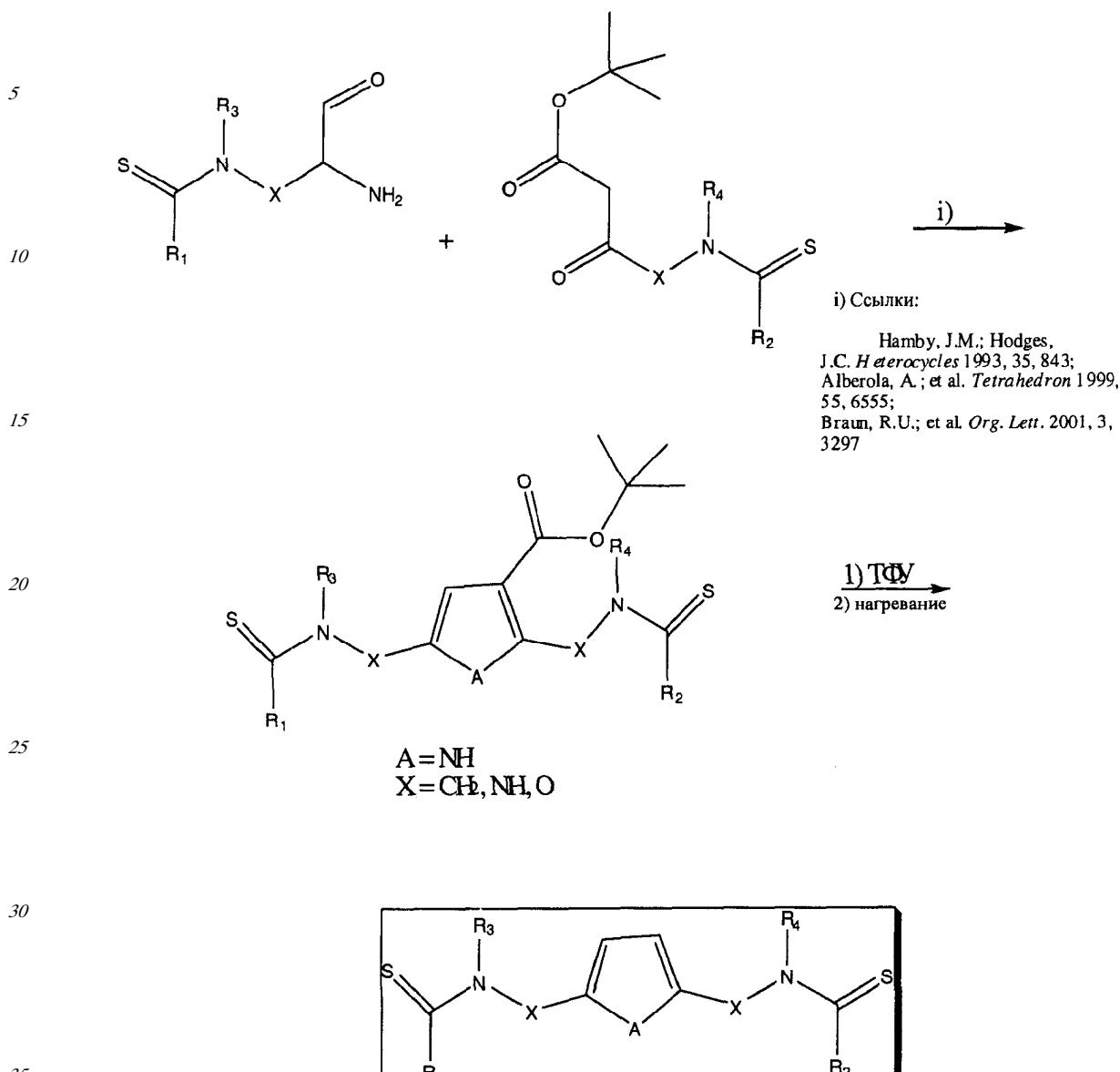
30

35

40

45

50

Схема VIII:

40

45

50

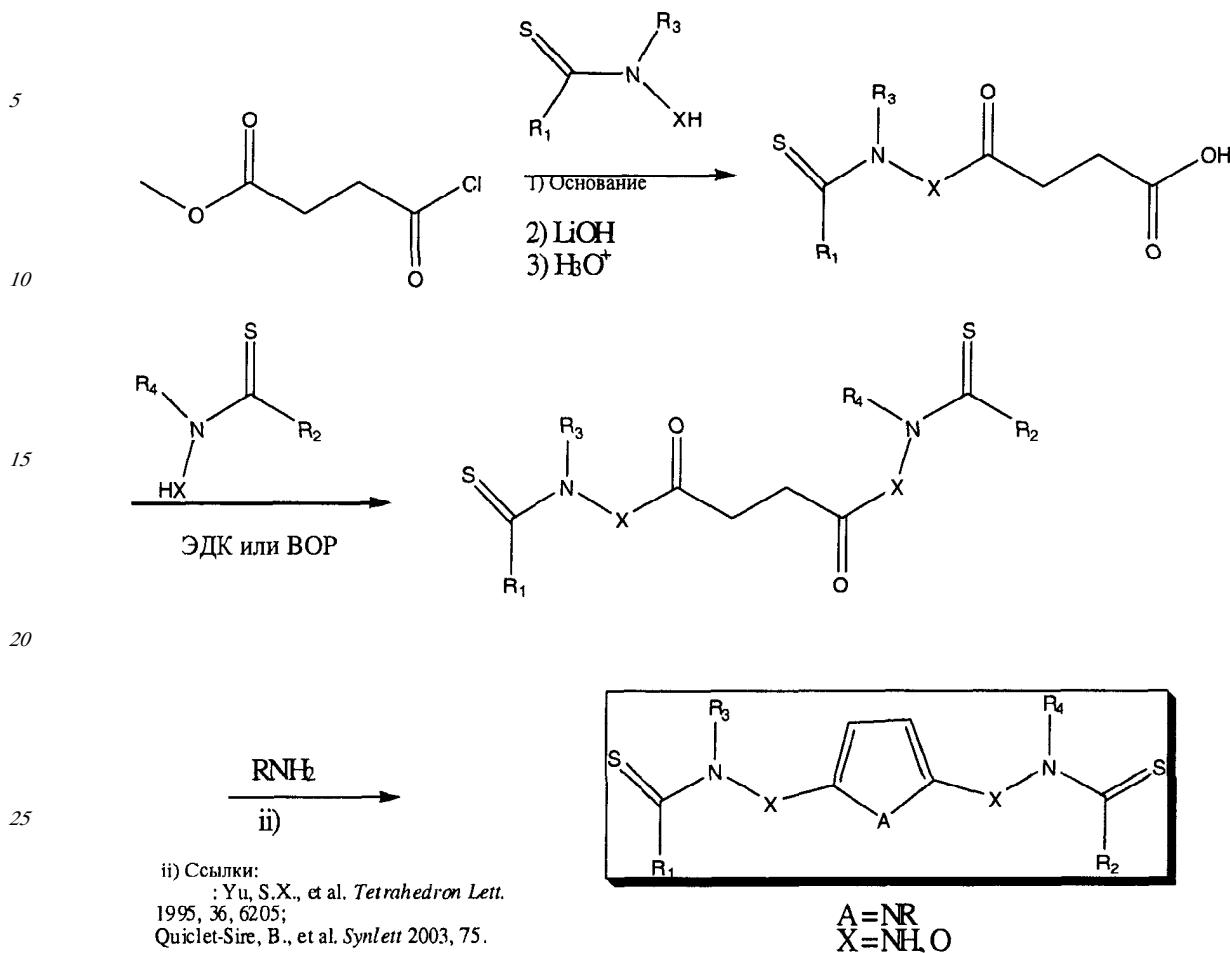
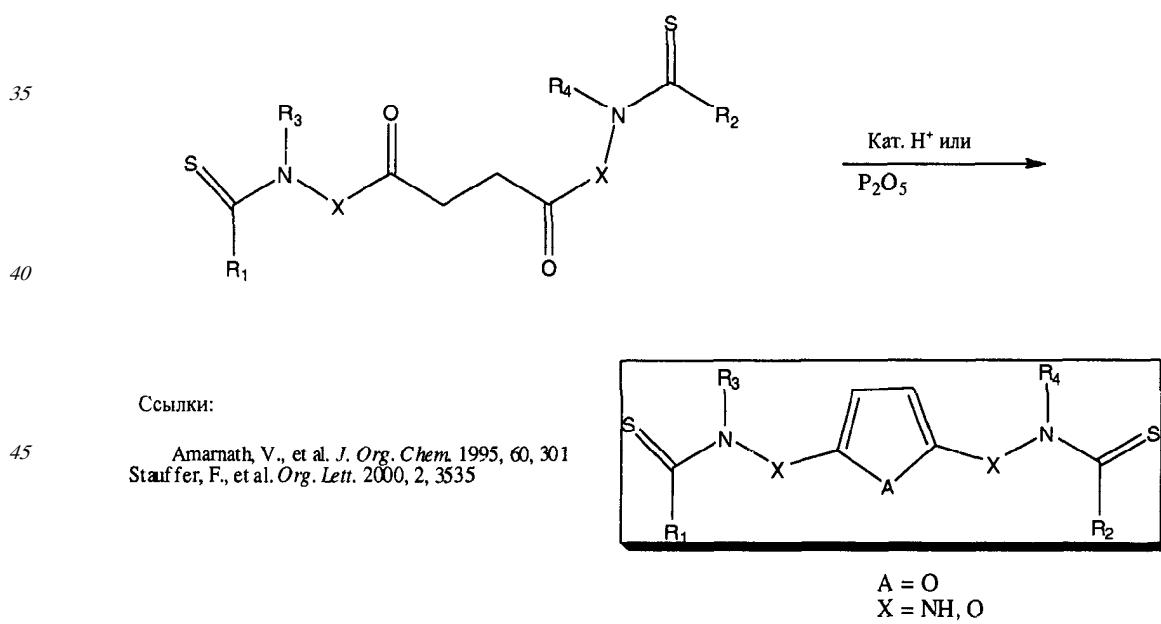
Схема IX:Схема X:

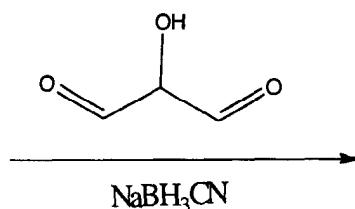
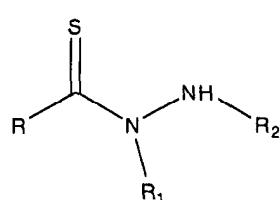
Схема XI.

См. схему VIIA-C выше.

5

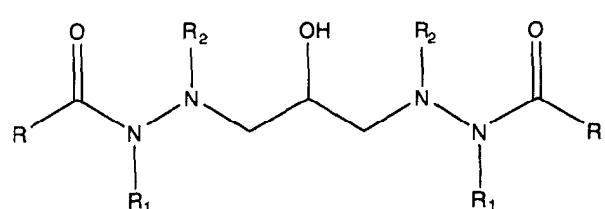
A.

10

 NaBH_3CN

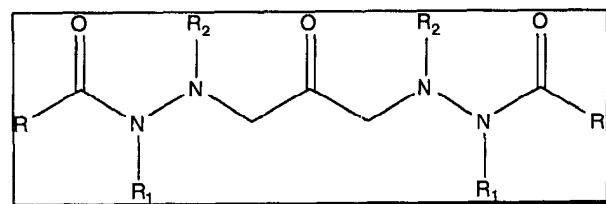
15

20

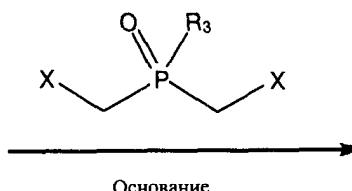
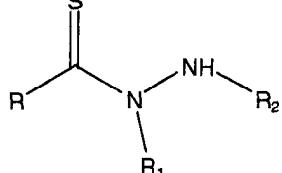
Реагент Десс-Мартина
или Свенна или MnO_2

25

30

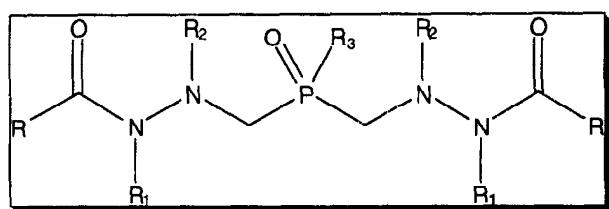


40

 $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{OMs}, \text{OTs}$
и т. д.

Основание

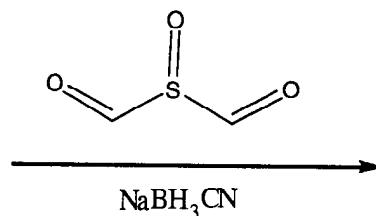
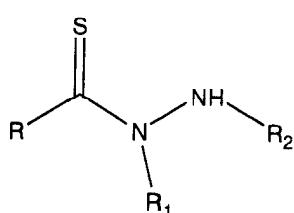
45



50

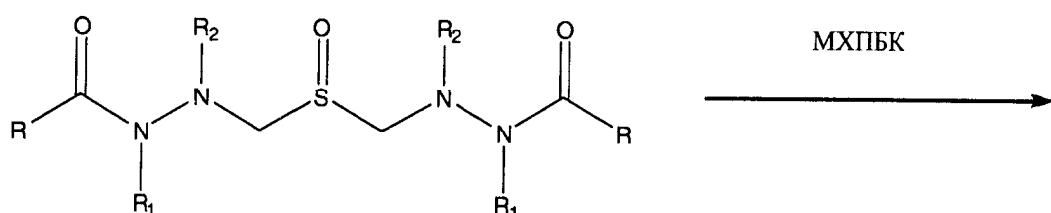
C.

5

 NaBH_3CN

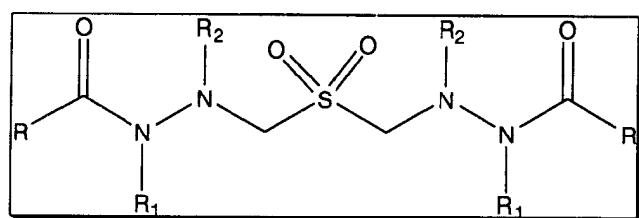
10

15



20

25

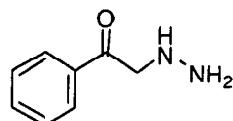


30

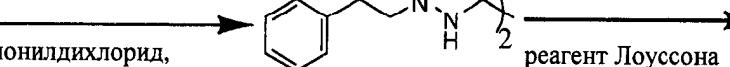
Схема XII.

A.

35



малонилдихлорид,
оксалилхлорид или
другая активированная
дикарбоновая кислота



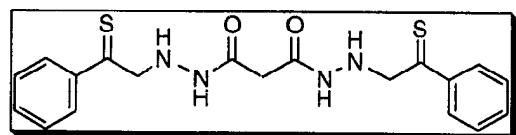
реагент Лоуссона

или B_2S_3
или $\text{H}_2\text{S}, \text{HCl}$
или P_2S_5 , пиридин
или P_2S_5 , диглим

40

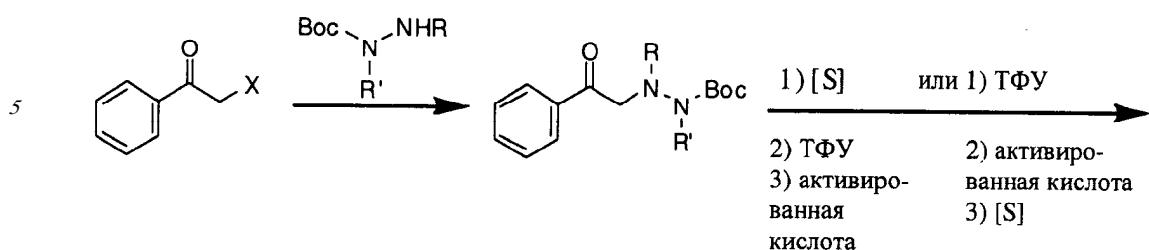
J. Prakt. Chem.
1928, 288-292.
Carbohydr. Res.
1981, (91) 39-48.

45

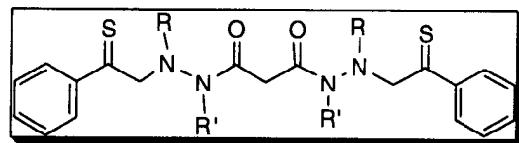


50

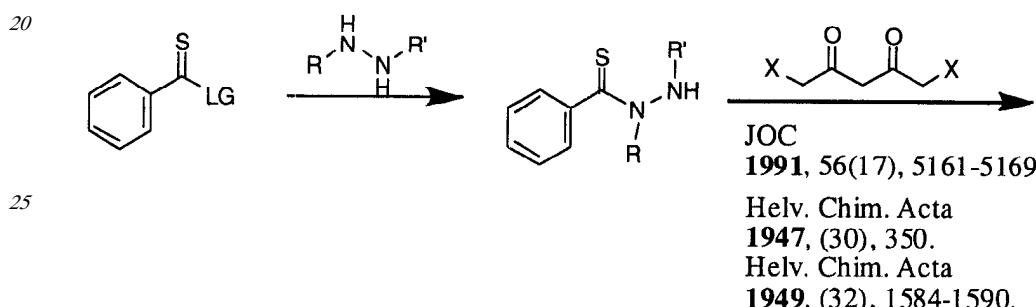
B.



15

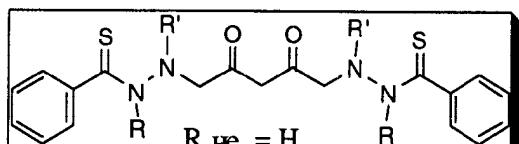


C.



30

35



Полное раскрытие любой из ссылок, процитированных на схемах выше, включено в данное описание путем ссылки.

40

Данное изобретение проиллюстрировано следующими примерами, которые не предназначены для ограничения изобретения каким-либо способом.

45

50

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Соединения по изобретению увеличивают активность противораковых агентов *in vivo*

5 А. Общая методика исследования противоопухолевой активности *in vivo*

Противораковый усиливающий эффект новых соединений *in vivo* оценивали у 10 мышей, несущих опухоли, с использованием анализа ингибирования роста опухоли. Клетки опухоли имплантировали подкожно инъекцией суспензии клетки опухоли в бок мыши. Лечение опухоли соединением по изобретению и другим противораковым 15 агентом (например, паклитаксел, который далее будет использоваться в качестве примера) начинали после того, как опухоль приживалась (объем приблизительно 100 мм³). Далее для животных начинали схему лечения с множественными инъекциями, где соединения и паклитаксел вводили внутривенно. Опухоли измеряли 2 раза в неделю. В 20 ходе данного испытания состояние животных контролировали ежедневно на предмет признаков токсичности, в том числе снижения массы тела.

25 Б. Методика

Среды с добавками готовят из 50 % модифицированной Дульбекко среды Игла DMEM (высокое содержание глюкозы), 50 % RPMI 1640, 10 % фосфатного буферного раствора/сыворотки телячьего эмбриона (проверенный на гибридомы; обработанный стерилизующей фильтрацией), 1 % L-глутамина, 1 % пенициллина-стрептомицина, 1 % пирувата натрия (минимальная эссенциальная среда) и 1% заменимых аминокислот (минимальная эссенциальная среда). Фосфатный буферный раствор получали от Sigma Chemical Co., другие ингредиенты получали от Invitrogen Life Technologies, США). Среды с добавками нагревали до 37 °C и 50 мл среды перемещали в колбу для культуры ткани объемом 175 см³.

40 В анализе использовали клетки карциномы молочной железы человека MDA-435 от Американской коллекции типовых культур. Извлекали 1 флакон клеток MDA-435 из замороженного в жидким азоте запаса клеток. Флакон с замороженными клетками немедленно помещали на нагретую до 37 °C водянную баню и осторожно перемешивали 45 вихревым перемешиванием до размораживания. Флакон с оттаявшими клетками протирали 70 % этанолом, и клетки немедленно переносили пипеткой в колбы для культуры ткани объемом 175 см³, содержащие среду с добавками. Клетки инкубировали 50 на протяжении ночи, на следующий день среду удаляли и заменяли свежей средой с

добавками. Колбу инкубировали до тех пор, пока культура в колбе не достигала приблизительно 90 % слияния. В целом эта процедура занимает приблизительно 5–7 дней.

5

Колбу промывали 10 мл стерильного солевого раствора комнатной температуры, буферизованного фосфатом (фосфатный буферный раствор). Клетки трипсинизировали, добавляя 5 мл нагретого трипсина-ЭДТА (Invitrogen) в колбу с клетками. Затем клетки инкубировали в течение 2–3 минут при 37 °C до тех пор, пока клетки не начинали отсоединяться от поверхности колбы. Равный объем среды с добавками (5 мл) добавляли в колбу. Все клетки собирали в пробирку объемом 50 мл и центрифугировали со скоростью 1000 об./мин в течение 5 минут при температуре 20 °C. Супернатант извлекали, гранулу клеток повторно суспензировали в 10 мл среды с добавками и клетки пересчитывали. 1–3 миллиона клеток/колбу высевают в 5–7 колбы для культуры ткани (объемом 175 см³). Каждая колба должна содержать 50 мл среды с добавками. Колбы инкубируют приблизительно до 90 % слияния. Перевивание клеток повторяют до выращивания достаточного количества клеток для имплантации опухоли.

20

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Следуют описанной выше процедуре трипсинизации и центрифугирования клеток. Супернатант удаляют, гранулу клеток повторно суспензируют в 10 мл стерильного фосфатного буферного раствора, и клетки пересчитывают. Клетки центрифугируют, после чего повторно суспензируют с подходящим объемом стерильного фосфатного буферного раствора для инъекции правильного количества клеток, необходимых для имплантации опухоли. В случае MDA-435, 100 миллионов клеток суспензируют с 2,0 мл стерильного фосфатного буферного раствора до конечной концентрации 50 миллионов клеток/мл, чтобы осуществить инъекцию 5 миллионов клеток в 0,1 мл/мышь.

Мыши (CD-1 nu/nu) были получены от Charles River Laboratories: номенклатура:

Crl:CD-1-nuBR; возраст: 6–8 недель. Мышам дали возможность акклиматизироваться в течение 1 недели перед использованием в процедуре эксперимента.

Имплантацию суспензии опухолевых клеток MDA-435 обычно производили в жировое тело (corpus adiposum) самки nu/nu мыши CD-1. Данное жировое тело расположено вentralном отделе брюшной полости мыши. Клетки опухоли имплантировали подкожно в жировое тело, расположенное в правом квадранте живота в соединении os coxae (тазовой кости) и os femoris (бедренной кости). Инъекционно вводили 5 миллионов клеток MDA-435 в 0,1 мл стерильного фосфатного буферного

раствора, используя иглу 27 G (1/2 дюйма). Опухоли MDA-435 обычно развиваются через 2–3 недели после имплантации.

Запасные растворы соединений готовили, растворяя соединение в ДМСО (диметилсульфоксид) категории «для культуры клеток» в желательной концентрации. Полученный запасной раствор в ДМСО обрабатывали ультразвуком на ультразвуковой водянной бане до полного растворения порошка.

Растворитель для препарата готовили, как указано ниже: 20 % раствор Cremophore RH40 (полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло получали от корпорации BASF) в воде готовили, снова нагревая 100 % Cremophore RH40 на водянной бане до температуры 50–60 °C, до превращения его в прозрачную жидкость. Аликвоты по 10 мл 100 % Cremophore RH40 переносили в конические пробирки для центрифugирования, содержащие 40 мл стерильной воды (разведения Cremophore RH40 1:5). 20 % раствор Cremophore RH40 снова нагревали до получения прозрачной жидкости и перемешивали, несколько раз переворачивая пробирку. Полученный 20 % раствор Cremophore RH40 хранили при комнатной температуре до 3 месяцев.

Подготовка дозирующего раствора для введения соединений: Запасной раствор соединений разбавляли 1:10 20 % Cremophore RH40: 1) 2,0 мл дозирующего раствора соединения по изобретению с концентрацией 10 мг/мл готовили, разбавляя запасной раствор соединения с концентрацией 100 мг/мл 1,8 мл 20 % водного раствора Cremophore RH40; и 2) дозирующий раствор, содержащий 2,0 мл раствора паклитаксела 1 мг/мл (полученного от Sigma Chemical Co.) и 5 мг/мл Соединения (1), получали, смешивая 0,1 мл запасного раствора соединения по изобретению в ДМСО (50 мг/мл) и 0,1 мл запасного раствора паклитаксела в ДМСО (10 мг/мл) и разбавляя 1,8 мл 20 % водного раствора Cremophore RH40. Окончательная рецептура дозирующего раствора содержит 10 % ДМСО, 18 % Cremophore RH40 и 72 % воды.

Дозирующий раствор (объем дозы: 0,01 мл/г = 10 мл/кг) вводили внутривенно мышам, несущим опухоль MDA-435 молочной железы человека. В таблице ниже показана типичная схема введения.

Группа	Дозы соединений
1	Только растворитель
2	Паклитаксел (5 мг/кг)
3	Соединение по изобретению (50 мг/кг)
4	Паклитаксел (5 мг/кг) и соединение по изобретению (25 мг/кг)

5

Паклитаксел (5 мг/кг) и соединение по изобретению (50 мг/кг)

Результаты

Ожидается, что соединения по изобретению будут существенно усиливать противоопухолевую активность паклитаксела без увеличения токсичности.

Примеры 2–6

Белки (Hsp) теплового удара индуцируются при разнообразных стрессовых состояниях и связываются с другими белками, чтобы предупредить их денатурирование. Hsp могут защитить клетку от апоптотической гибели. Агенты, которые индуцируют выработку Hsp70, могут обладать защитной активностью против широкого спектра повреждающих факторов, и могут оказывать специфический благоприятный эффект при неврологических расстройствах. Нейропротекторная активность индуцирующего Hsp70 соединения по изобретению может быть исследована на разнообразных моделях неврологических заболеваний у животных. Конкретно, животные модели инсульта, амиотрофного латерального склероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера представляют собой подходящие условия для проверки эффективности. Некоторые примеры животных моделей предложены ниже.

Пример 2: Ишемия головного мозга (инсульт)

Преимущества раскрытия лечения индуцирующим Hsp70 соединением по изобретению могут быть оценены на моделях инсульта у грызунов. Например, может использоваться модель инсульта, описанная в Longa, *et al.* (Longa, E.Z., Weinstein, P.R., Carlson, S., and Cummins, R. (1989) Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke* 20:84-91).

Крысам проводят анестезию кетамином, после чего индуцируют инфаркт закупоркой внечерепного сосуда. Нейлоновый внутрипросветный шов 4-0 размещали во внутренней шейной сонной артерии и продвигали внутрь черепа, чтобы блокировать кровоток в средней мозговой артерии. Коллатеральный кровоток уменьшали, перекрывая все ветви внешней сонной артерии и все внечерепные ветви внутренней сонной артерии. Соединения по изобретению можно вводить непосредственно до или непосредственно после индукции инфаркта. Доза может составлять, например, 10–100 мг/кг массы тела 1 раз в неделю, 3 раза в неделю или ежедневно любым традиционным способом введения, например, перорально или внутривенно. Неврологический дефицит,

смертность, развернутая патология (размер инфаркта) и гистохимическое окрашивание могут быть проанализированы, чтобы оценить эффективность соединений. Поскольку описана острая модель, и часто наблюдается гибель животных через 3 дня после инфаркта, моделирование может включать введение только 1 дозы лекарственного средства.

10 Пример 3: Семейный амиотрофический латеральный склероз (АЛС)

Эффективность соединений по изобретению для лечения АЛС может быть смоделирована с использованием модели на трансгенных мышах SOD1 (Gurney, M.E., Pu, H., Chiu, A.Y., Dal Canto, M.C., Polchow, C.Y., Alexander, D.D., Caliendo, J., Hentati, A., Kwon, Y.W., and Deng, H.X. (1994). Дегенерация моторного нейрона у мышей, которые экспрессируют мутацию супероксиддисмутазы CuZn человека. *Science* 264:1772-1775). Мутации супероксиддисмутазы CuZn человека (СОД) найдены у больных семейным АЛС. Экспрессия гена СОД человека, содержащего замену глицина на аланин в положении аминокислоты 93, приводит к заболеванию моторных нейронов у трансгенных мышей. В результате потери моторных нейронов спинного мозга, у мышей наступает паралич и смерть в возрасте 5–6 месяцев.

Чтобы проверить эффективность индуцирующего Hsp70 соединения по изобретению, трансгенных мышей с мутацией ($SOD1^{G93A}$) SOD1 лечат соединениями и контролируют влияние на протекание заболевания. У таких животных симптомы клинически очевидны в возрасте 2,5–3 месяца. Соединения можно вводить, начиная с этого времени. Доза может составлять, например, 10–100 мг/кг массы тела при введении 1 раз в неделю или 3 раза в неделю перорально или внутривенно. Конечные точки включают функциональное нарушение моторной функции, а также гистологические изменения. Последние конечные точки включают гистопатологию мозга и спинного мозга с оценкой дегенерации моторных нейронов и появление включений с большим количеством протонейрофибриллов в моторных нейронах спинного мозга. Если соединение вводится длительное время, может быть оценено влияние на продолжительность жизни мышей.

45 Пример 4: Болезнь Хантингтона (БХ)

Существует модель БХ на трансгенных мышах, которая позволяет провести проверку индуцирующего Hsp70 соединения по изобретению на эффективность в условиях данного заболевания (Mangiarini, L., Sathasivam, K., Seller, M., Cozens, B.,

Harper, A., Hetherington, C., Lawton, M., Trottier, Y., Lehrach, H., Davies, S.W., and Bates, G.P. (1996) Exon 1 of the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice. *Cell* 87:493-506; Carter, R.J., Lione, L.A., Humby, T., Mangiarini, L., Mahal, A., Bates, G.P., Dunnett, S.B., and Morton, A.J. (1999) Characterization of progressive motor deficits in mice transgenic for the human Huntington's disease mutation. *J. Neuroscience* 19:3248-3257). БХ вызывают повторными расширениями цитозина-аденина-гуанина (CAG)/полиглутамина. У таких трансгенных мышей (R6/2 трансгенные) на 5' конце человеческого гена БХ присутствуют повторные расширения (CAG) 115-(CAG) 150. Мыши демонстрируют прогрессирующую неврологическую патологию, сходную с БХ, в том числе аномальные и непроизвольные движения, трепет и эпилептические припадки.

Такие трансгенные мыши демонстрируют очевидные динамические изменения в возрасте приблизительно 8 недель. Еще в возрасте 5–6 недель, они проявляют менее выраженные дефициты моторных навыков. Индуцирующие Hsp70 соединения по изобретению можно вводить внутривенно или перорально в дозах 10–100 мг/кг массы тела, начиная введение в различных точках времени (например, в возрасте 5–6 недель). Соединения можно вводить в различных схемах с введением множественных доз (например, 1 раз в неделю против 3 раз в неделю). Проверяют двигательную активность грызуна в одном или больше тестах моторной функции, например, переплы whole в резервуара, ходьба по балке, аппарат rotarod, и тест следов (см. Carter, *et al.*, 1999) могут выполняться, чтобы оценить активность соединений с точки зрения предупреждения снижения неврологической функции у мышей БХ.

Пример 5: Болезнь Паркинсона (БП)

Существует две широко используемые модели БП, в которых заболевание индуцируют обработкой химическими веществами. Это модели с введением 6-гидроксидафамина (6-OHDA, Zigmond, M.J. and Stricker, E.M. (1984) Parkinson's disease: studies with an animal model. *Life Sci.* 35:5-18; Sauer, H. and Oertel, W.H. (1994) Progressive degeneration of nigrostriatal dopamine neurons following intrastriatal terminal lesions with 6-hydroxydopamine: a combined retrograde tracing and immunocytochemical study in the rat. *Neuroscience* 59:401-415) и 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (MPTP, Langston, J.W., Forno, L.S., Rebert, C.S., and Irwin, I. (1984) Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the squirrel

monkey. *Brain Res.* 292:390-4). Описан пример исследования индуцирующего Hsp70 соединения по изобретению с использованием 6-OHDA.

Молодым взрослым самцам крыс инъекционно вводили фтор-золото (FG) стереотаксической инъекцией в полосатое тело мозга для того, чтобы облегчить визуализацию нейронов в черной субстанции, где локализуется БП. Под анестезией 0,2 мкл 4 % раствора FG вводили стереотаксической инъекцией (на 1 мм впереди брегмы, на 3 мм латерально и на 4,5 мм вентрально от твердой мозговой оболочки в оба стриатума). Через 1 неделю после инъекции FG крысы получали стереотаксическую инъекцию 6-OHDA (20 мкг, растворенный в 4 мкл солевого раствора; Sigma) в стриатум на одной стороне мозга, с теми же координатами, что и инъекция FG. Индуцирующие Hsp70 соединения по изобретению можно вводить внутривенно или перорально в дозах 10–100 мг/кг массы тела. Соединения можно вводить во время инъекции 6-OHDA или через некоторое время (например, 2–4 недели) после обработки 6-OHDA. Крыс забивают через 8 и 16 недель после инъекции 6-OHDA. Конечные точки данной модели следующие: 1) поведенческие изменения, которые контролируют на протяжении жизни в различных точках времени оценкой оборачивания (вращательного поведения), используя классические неврологические показатели, и 2) после умерщвления извлекают мозг, получают тонкие срезы с использованием криостата и проводят иммунохимические исследования, как описано в Zigmond and Stricker (1984). Эффективность индуцирующего Hsp70 соединения по изобретению продемонстрирована уменьшением оборачивания, а также уменьшением потери дофаминергических нейронов черной субстанции.

Пример 6: Болезнь Альцгеймера (БА)

Существует несколько моделей БА на трансгенных мышах. Одна из таких моделей, которая широко используется для проверки эффективности лекарственных средств при БА, была описана Holcomb, *et al.* (Holcomb, L., Gordon, M.N., McGowan, E., Yu, X., Benkovic, S., Jantzen, P., Wright, K., Saad, I., Mueller, R., Morgan, D., Sanders, S., Zehr, C., O'Campo, K., Hardy, J., Prada, C.M., Eckman, C., Younkin, S., Hsiao, K., and Duff, K. (1998) Accelerated Alzheimer-type phenotype in transgenic mice carrying both mutant amyloid precursor protein and presenilin 1 transgenes. *Nature Medicine* 4:97-100). Данная модель включает два различных гена, связанных с БА. Один представляет собой мутацию в белке-предшественнике амилоида (БПА). Линия трансгенных животных с мутантным БПА (K670N,M671L), Tg2576 демонстрирует повышенные уровни

амилоидного бета-белка в раннем возрасте, и позже у животных развиваются внеклеточные отложения БА-типа А бета в мозге. Другой ген представляет собой видоизмененный ген пресенилина-1 (PS1). У дважды трансгенного потомства скрещивания между Tg2576 и мутантной PS1M146L трансгенной линией PS1 возникают большие количества фибриллярных А бета отложений в коре мозга и гиппокампусе, намного раньше, чем у одинарно трансгенные мышей Tg2576.

Индуцирующие Hsp70 соединения по изобретению можно вводить мышам в различных точках времени. Возраст мышей в момент начала введения лекарственного средства может варьировать. Например, момент начала лечения может соответствовать возрасту 3 месяца, точка времени, в которой впервые обнаруживаются отложения в мозге. Доза может составлять, например, 10–100 мг/кг массы тела с введением 1 раз в неделю или 3 раза в неделю перорально или внутривенно. Эффект медикаментозного лечения можно оценить, измеряя отложения БА-типа в мозге, в также оценивая функцию мышей в тесте лабиринта.

Пример 7: Измерение белка теплового удара 70 (Hsp70)

Уровень Hsp70 в плазме может быть измерен с помощью сэндвичевого набора ELISA (Stressgen Bioreagents Victoria, Британская Колумбия, Канада) в соответствии с модифицированным нами протоколом. Если коротко, Hsp70 в образцах плазмы и серийных концентрациях стандарта Hsp70 захватывали на 96-луночный планшет, покрытый анти-Hsp70 антителом. Затем захваченный Hsp70 выявляли с помощью биотинилированного анти-Hsp70 антитела, с последующим инкубированием с коньюгированным с европием стрептавидином. После каждого инкубирования несвязанный материал удаляли промыванием. В конце содержание комплекса антитело-Hsp70 измеряли флуорометрией европия с временным разрешением. Концентрацию Hsp70 вычисляли с помощью стандартной кривой.

Пример 8: Измерение цитотоксической активности природных клеток-киллеров

Следующая методика может использоваться для анализа на активность природных клеток-киллеров у субъекта. Методика адаптирована по Kantakamalakul W, Jaroenpool J, Pattanapanyasat K. A novel enhanced green fluorescent protein (EGFP)-K562 flow cytometric method for measuring natural killer (NK) cell cytotoxic activity. J Immunol Methods. 2003 Jan 15; 272:189-197, полное раскрытие которого включено в данное описание путем ссылки.

Материалы и методы: Линию эритролейкемических клеток человека, K562, получали из Американской коллекции типовых культур (CCL-243, ATCC, Manassas, VA) и культивировали в среде RPMI-1640 (кат № 11875-093 Gibco Invitrogen Corp, Carlsbad, CA) с добавлением 10 % инактивированной нагреванием сыворотки телячего эмбриона (Gibco), 2 мМ L-глутамина, 100 мкг/мл стрептомицина и 100 МЕ пенициллина при 37 °C (5 % CO₂). Клетки K562 преобразовывали с помощью ретровирусного вектора, кодирующего белок с зеленой флуоресценцией (eGFP). Селекцию стабильной линии клеток осуществляли с помощью антибиотика, G418. Около 99,6 % стабильных клеток G418 были eGFP позитивными после селекции.

Моноядерные клетки периферической крови субъекта (МКПК) были подготовлены учреждениями, где проводились клинические испытания, и получены в пробирке для подготовки клеток BD Vacutainer с гепаринатом натрия (номер продукта: 362753, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ).

Двукратные серийные разведения 800 мкл эффекторных клеток (МКПК пациента), начиная с концентрации 1 x 10⁶ клеток/мл, помещали в четыре отдельные полистироловые пробирки 12 x 75 мм. Концентрацию растущих целевых клеток в логарифмической фазе (K562/eGFP) корректировали с помощью среды для культивирования (RPMI-1640) до 1 x 10⁵ клеток/мл и далее 100 мкл мишеней добавляли в пробирки, чтобы обеспечить соотношение эффектор/мишень (Е/Т) 80:1, 40:1, 20:1, 10:1. Эффекторные клетки отдельно и мишени отдельно использовали в качестве контроля. Все пробирки инкубировали при температуре 37 °C (5 % CO₂) приблизительно в течение 3,5 часов. 10 мкл раствора пропидия йодида (ПИЙ) в концентрации 1 мг/мл добавляли в каждую пробирку, включая контрольные пробирки эффектора и мишени, после чего инкубировали при комнатной температуре в течение 15 минут.

Цитотоксическую активность анализировали с помощью протокового цитометра FACSCalibur (Becton Dickinson). Получали линейное расширение вперед и боковое рассеивание (FSC/SSC) сигналов, а также логарифмическое расширение eGFP и эмиссию ПИЙ в зеленом и красном свете. 10 000 импульсов на пробирку с образцом без пропускания для захвата собирали для анализа. Анализ данных для двухпараметрических точечных графиков eGFP против ПИЙ выполняли с помощью программного обеспечения CELLQuest (Becton Dickinson Biosciences), чтобы пронумеровать живые и мертвые целевые клетки. Осколки и мертвые клетки исключали, устанавливая порог рассеивания света вперед.

Пример 9: Ингибиование миграции клеток HUVEC

Для исследования того, воздействуют ли соединения по изобретению на функцию эндотелиальных клеток, проводили анализ миграции эндотелиальных клеток пупочной вены человека *in vitro* (HUVEC) в присутствии соединения по изобретению. Клетки HUVEC (пассаж номер 4) культивировали на 12-луночных планшетах и визуализацию «время-убывание» выполняли с помощью системы визуализации живых клеток на инверсионном микроскопе, снабжаемом 6–7 % CO₂. Температуру поддерживали на уровне 37 °C. Изображения получали каждые 30 минут, используя 2x объектив, до 106 часов, или каждые 60 секунд, используя 20x объектив, в течение 30 минут. Слитые культуры HUVEC соскабливали похожим образом, чтобы получить пустую область, после чего следовало культивирование в среде HUVEC в течение 15 час без обработки. Области миграции, которые изображаются как последовательности «время-убывание» для каждой лунки, используются в качестве основы, чтобы стандартизировать/корректировать значения скорости миграции. Затем визуализировали миграцию клеток с различными видами обработки одновременно, чтобы генерировать последовательности визуализации «время-убывание» для каждой лунки. Далее фильмы «время-убывание» анализировали, измеряя области, охваченные миграцией клеток. В ходе экспериментов клетки HUVEC активизировали присутствием VEGF и основного FGF. Ожидается, что соединения по изобретению (например, в концентрации 100 нМ и 1 мкМ) будут полностью блокировать миграцию клеток HUVEC к пустой области, показывая, что соединения по изобретению обладают мощным ингибирующим влиянием на миграцию активированных клеток HUVEC *in vitro*, индуцированную VEGF и основным FGF.

Также можно отслеживать поведение HUVEC в ходе описанной выше обработки. Ожидается, что клетки HUVEC начнут уменьшаться по прохождении 24 час после обработки соединениями по изобретению.

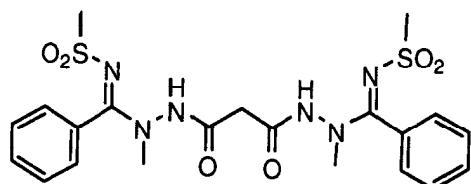
Пример 10: Увеличение соединений VE-кадгерин клеток HUVEC

Иммунофлуоресцентный анализ проводят с использованием антитела против VE-кадгерина чтобы исследовать соединения VE-кадгерин между клетками HUVEC. Клетки HUVEC обрабатывают ДМСО или соединением по изобретению (например, 10, 100 и 1000 нМ) в течение 24 час и фиксируют для иммуноокрашивания. Концентрация ДМСО составляет 1:100 для всех видов обработки. Для усиления иммунофлуоресцентного

сигнала клетки окрашивают смесью 2 поликлональных Ab против человеческого VE-кадгерина, с последующим окрашиванием смесью флуоресцентных вторичных антител. Ожидается, что в присутствии соединений по изобретению окрашивание VE-кадгерина будет чрезвычайно интенсивным на участках соединения клетка-клетка, чего не будет наблюдаться на не контактирующих участках, по сравнению с окрашиванием в обработанных ДМСО культурах. Ожидается, что соединения по изобретению будут усиливать сборку соединений клетка-клетка для активированных эндотелиальных клеток человека, вероятно путем индукции аккумуляции молекул VE-кадгерина в соединениях. Такое влияние может приводить к ограниченной подвижности клеток и уменьшению проницаемости эндотелия, таким образом, способствуя ингибированию миграции клеток и потенциальному действию против ангиогенеза соединений по изобретению.

Пример 11. Синтез соединений по изобретению

A. Синтез N'1,N'3-бис(метансульфонимино(фенил)метил)-N'1,N'3-диметилмалоногидразида (Соединение 67)



В колбу помещают дихлорметан (10 мл), N-(метилсульфонил) 35 бензимидоилхлорид (188 м.; 1,1 ммоль), N'1,N'3-диметилмалоногидразид (88 м.; 0,55 ммоль) и дизопропилэтиламин (0,5 мл), и раствор перемешивают на протяжении ночи. Раствор промывают 1 н раствором NH₄Cl, и продукт очищают с использованием хроматографической колонки с получением N'1,N'3-бис(метансульфонимино 40 (фенил)метил)-N'1,N'3-диметилмалоногидразида (138 мг.) в виде белой пены. МС (электрораспыление) вычислено для C₂₁H₂₆N₆O₆S₂: 522,1; найдено 523,2 (M+1).

Синтез N-(метилсульфонил)бензимидоилхлорида

В колбу помещают N-метансульфонамидобензамид (1,0 г; 5 ммоль) фосфора пентахлорид (1 г) и хлорбензол (20 мл), и раствор кипятят с обратным холодильником в 50

течение 1 час. Продукт очищают колоночной хроматографией с получением N-(метилсульфонил)бензимидоилхлорида (256 мг).

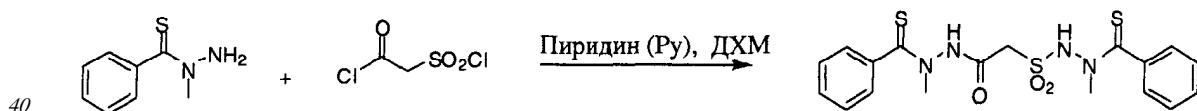
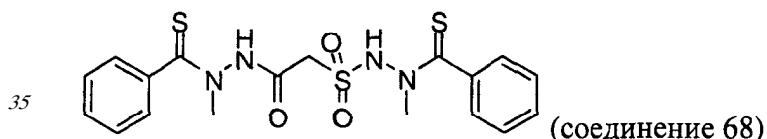
⁵ Синтез N'1,N'3-диметилмалоногидразида

В колбу помещают сырой N'1,N'3-дикарбоксибензилокси-N'1,N'3-диметилмалоногидразид с описанной ниже стадии, метанол, 10 % палладия на угле, помещают в атмосферу водорода и перемешивают на протяжении ночи. Суспензию фильтруют сквозь броунмиллерит и упаривают до сухого состояния с получением N'1,N'3-диметилмалоногидразида (2,4 г; 15 ммоль).

¹⁵ Синтез N'1,N'3-дикарбоксибензилокси- N'1,N'3-диметилмалоногидразида

В колбу помещают бензил-1-метилгидразинкарбоксилат (9,0 г; 50 ммоль), малоновую кислоту (2,5 г; 25 ммоль), дихлорметан (50 мл) и 1-этил-3-(3'-диметиламинопропил)карбодиимид (10 г; 5,25 ммоль), и раствор перемешивают в течение 1 часа. Органический раствор промывают насыщенным раствором аммония хлорида, и продукт очищают колоночной хроматографией с получением N'1,N'3-дикарбоксибензилокси-N'1,N'3-диметилмалоногидразида (15 ммоль).

³⁰ **В. Синтез N'-метил-2-(2-метил-2-(фенилкарбонотиоил)гидразинил)-2-оксо-N'-(фенилкарбонотиоил)этансульфоногидразида (соединение 68)**



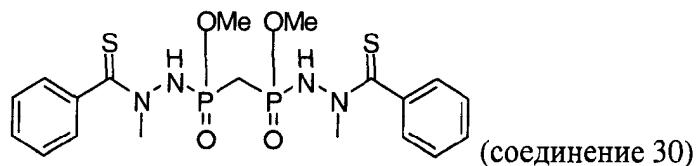
При температуре 0 °C к раствору N-метилбензотиогидразида (10 ммоль) в смеси ДХМ (20 мл) и пиридина (1 мл) добавляют по каплям 2-(хлорсульфонил)хлорангидрид уксусной кислоты (5 ммоль). Смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 2 час, после чего выливают в воду (20 мл). Органическую фракцию отделяют, сушат и упаривают, полученный остаток очищают колоночной хроматографией с получением соединения 68 в виде желтоватого твердого вещества (0,8 г). ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 10,5 (m,

1H), 7,4 (м, 10H), 4,4 (м, 1H), 3,4-3,8 (м, 8H) промилле; МС (электрораспыление) вычислено для $C_{18}H_{20}N_4O_3S_3$: 436,1; найдено: 437,2 ($M + H^+$).

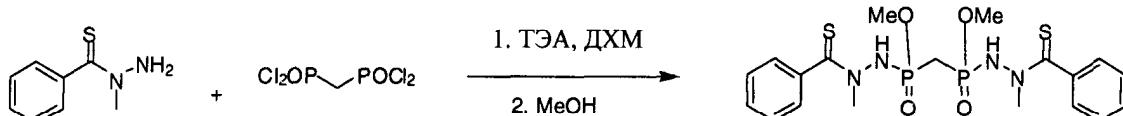
5

Синтез диметил-N,N'-метиленбис(N'-метил-N'--(фенилкарбонтиоил)-фосфоногидразидата) (соединение 30)

10



15



20

При температуре 0 °C к раствору N-метилбензотиогидразида (18 ммоль) в смеси ДХМ (20 мл) и триэтиламина (1 мл) добавляют по каплям метилендифосфоновый дихлорид (9 ммоль). Смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 2 час, 25 после чего добавляют абсолютный метанол (2 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 дня. Смесь упаривают и распределяют между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл); органическую фракцию отделяют, сушат и выпаривают, полученный 30 остаток очищают колоночной хроматографией с получением соединения 30 в виде желтоватого масла (0,20 г). 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,5 (м, 2H), 7,2-7,4 (м, 10H), 3,6-4,0 (м, 6H), 3,3-3,6 (м, 8H) промилле; МС (электрораспыление) вычислено для $C_{19}H_{26}N_4O_4P_2S_2$: 500,1; найдено: 501,2 ($M + H^+$).

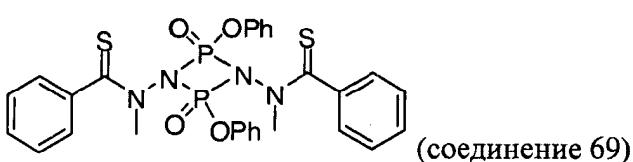
25

30

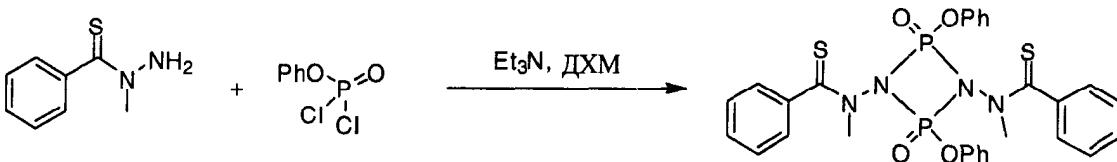
35

D. Синтез соединения 69

40



45



50

При температуре 0 °C к раствору N-метилбензотиогидразида (10 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляют фенилфосфордихлоридат (5 ммоль). Смесь выдерживают

при комнатной температуре в течение 2 час, после чего выливают в воду (20 мл). Органическую фракцию отделяют, сушат и упаривают, полученный остаток очищают колоночной хроматографией с получением соединения 69 в виде желтоватого твердого вещества (0,8 г).

¹Н-ЯМР (CDCl_3) δ 8,6 (м, 4H), 7,2-7,5 (м, 16H), 3,3-3,6 (м, 6H) промилле; МС (электрораспыление) вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{P}_2\text{S}_2$: 608,1; найдено: 609,2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

10

Е. Синтез соединений 70 и 71

Соединения 70 и 71 получают, как описано на Схеме А:

15

20

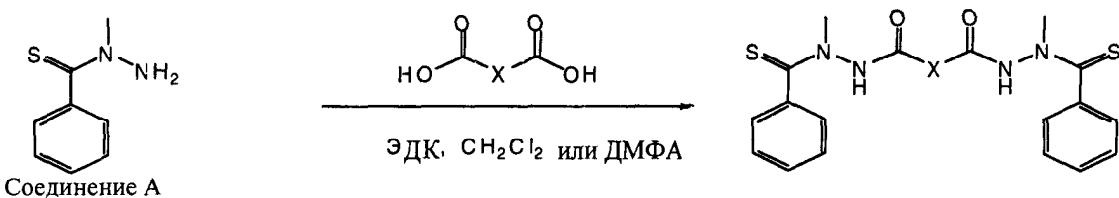


Схема А

25

30

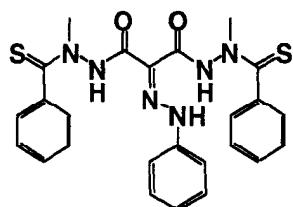
35

К раствору соединения А (335 мг, 2,0 ммоль) и дикарбоновой кислоты (1,0 ммоль) в ДМФА или ДХМ (10 мл), добавляют EDC (480 мг, 2,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 12 час. Завершение реакции определяют с помощью ТСХ. Реакционную смесь разбавляют ДХМ (25 мл), промывают водой и солевым раствором. Органическую фракцию сушат над MgSO_4 и фильтруют. После удаления растворителя продукт очищают колоночной хроматографией.

N'1,N'3-Диметил-N'1,N'3-ди(фенилкарбонотиоил-2-(2-фенилгидразон)-малоногидразид
(соединение 70)

40

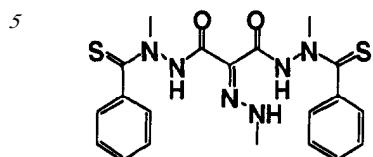
45



МС (электрораспыление) вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$: 504,14; найдено: 505,2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

50

N'1,N'3-Диметил-2-(2-метилгидразон)-N'1,N'3-ди(фенилкарбонотиоил-малоногидразид
(соединение 71)



10 МС (электрораспыление) вычислено для $C_{20}H_{22}N_6O_2S_2$: 442,12; найдено: 443,3 ($M+H$)⁺.

F. Синтез 2-метил-N-(2-метил-2-(фенилкарбонотиоил)гидразинилсульфонил)-2-(фенилкарбонотиоил)гидразинкарбоксамида (соединение 72)

15 Соединение 72 получают, как описано на Схеме В

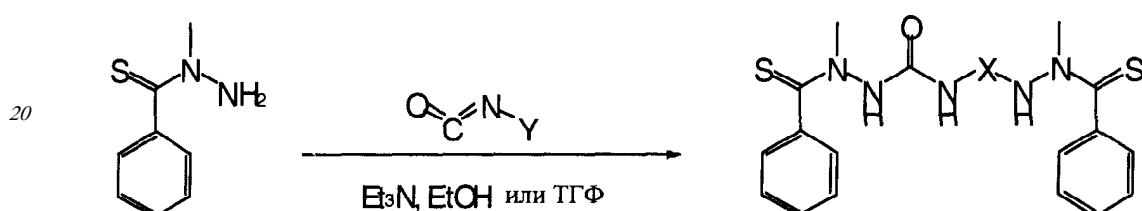
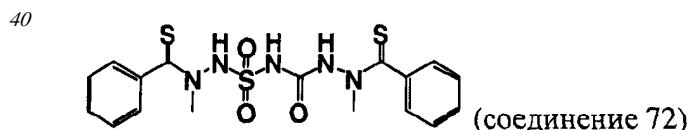


Схема В

К раствору соединения А (335 мг, 2,0 ммоль) и изоцианатного соединения (1,0
30 ммоль) в ТГФ или EtOH (15 мл) добавляют Et₃N (300 мг, 3,0 ммоль). Реакционную смесь
перемешивают в течение 12 час. Завершение реакции определяют с помощью ТСХ.
Реакционную смесь упаривают под вакуумом, остаток разбавляют ДХМ (25 мл),
35 промывают водой и солевым раствором. Органическую фракцию сушат над MgSO₄ и
фильтруют. После удаления растворителя продукт очищают колоночной
хроматографией.



45 МС (электрораспыление) вычислено для $C_{17}H_{19}N_5O_3S_3$: 437,07; найдено: 438,1 ($M+H$)⁺.

Пример 12: Индукция Hsp70 исследуемыми соединениями

Способность соединений по изобретению индуцировать Hsp70

5 Исследовали индукцию РНК методом количественной ПЦР. В-Клетки Ramos обрабатывают 500 нМ каждого соединения на протяжении 6 час, и РНК отделяют от клеток. Количественную ПЦР осуществляют, как описано ниже:

10 Подробное описание количественной ПЦР приведено ниже:

15 500 нг РНК из каждого образца используют для синтеза кДНК с помощью набора для синтеза кДНК iScript (Biorad, кат. № 170-8891). Используют 1 мкл смеси кДНК с iQ SYBR Green Supermix (Biorad, кат. № 170-8882) для проведения количественной ПЦР в аппарате iCycler (Biorad) с использованием стандартных протоколов. Количественную ПЦР для каждого образца/точки времени осуществляют в двойном повторении.

20 Следующие праймеры использовали для индуцибельного Hsp70 человека и gapdh:

Hsp70-F3 5`-AAG-GAC-ATC-AGC-CAG-AAC-AAG-CG-3'

Hsp70-R3 5`-AAG-AAG-TCC-TGC-AGC-AGC-TTC-TGC-3'

25 Gapdh-F2 5`-AAG-GTC-GGA-GTC-AAC-GGA-TTT-GGT-3'

Gapdh-R2 5`-CAT-GGT-TCA-CAC-CCA-TGA-CGA-ACA-3'

30 Значения Ct получают с помощью программы iCycler и используют в уравнении $(2^{-\Delta\Delta C_T})$ для определения количества мишени по отношению к экспрессии gapdh. Полученное значение сравнивают с относительной экспрессией Hsp70 к соответствующим уровням gapdh в каждом образце. Вычисляют среднее значение для 35 лунок в двойном повторении. Индукция Hsp70 N-малонил-бис(Н'-метил-N'тиобензоилгидразидом) (Соединение В) была принята за 100 %, и процент индукции Hsp70 соединениями по изобретению определяют по отношению к 100 %.

40 Результаты определения способности соединений по изобретению индуцировать индукцию РНК Hsp70 по методу количественной ПЦР, приведена в таблице ниже.

Соединение №	% индукции по отношению к Соединению В	Уровень индукции по отношению к ДМСО (превышение, разы)
67	0,75	1,87
68	11,78	29,27

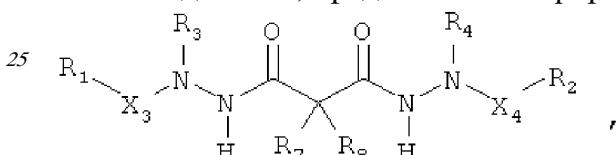
30	0,34	0,85
33	0,14	0,35
71	17,59	46,88

Относящееся к предмету изобретения раскрытие всех публикаций, процитированных в данном описании, которые не включены явно в данное описание путем ссылки, включено в данное описание путем ссылки во всей его полноте.

Хотя данное изобретение проиллюстрировано и описано со ссылкой на предпочтительные варианты изобретения, специалист в данной области должен понимать, что различные изменения формы и деталей могут быть осуществлены без выхода за рамки изобретения, которые охватываются приложенной формулой изобретения.

Формула изобретения

1. Соединение, представленное формулой (V):



(V)

где каждый из R₁ и R₂ представляет собой необязательно замещенный арил; каждый из R₃ и R₄ представляет собой необязательно замещенный алкил; каждый из R₇ и R₈ независимо представляет собой -Н или необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклик, или R₇ представляет собой -Н и R₈ представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

40 X₃ и X₄ каждый представляет собой $\begin{array}{c} \text{N}-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9 \\ || \end{array}$;

R₉ представляет собой необязательно замещенный алкил.

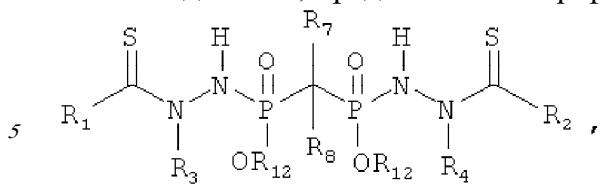
45 2. Соединение по п.1, где алкильная группа, представленная R₉, является необязательно замещенной низшим алкилом, низшим алкенилом, низшим алкинилом, C3-C8 циклоалкилом, C3-C8 циклоалкенилом, фенилом, бензилом или низшей галоалкильной группой.

50 3. Соединение по п.1, где каждый из R₁ и R₂ представляет собой необязательно замещенный фенил; и каждый из R₃ и R₄ представляет собой метильную или этильную группу.

4. Соединение по п.3, где каждый из R₇ и R₈ представляет собой -Н.

5. Соединение по п.1, где:

6. Соединение, представленное формулой (IX):



(IX)

- 10 где каждый из R₁ и R₂ представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;
- каждый из R₃ и R₄ представляет собой алкильную группу;
- каждый из R₇ и R₈ независимо представляет собой -Н или необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклик, или R₇ представляет собой -Н и R₈ представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;
- 15 R₁₂ независимо представляет собой -Н, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклик, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или галоген.
- 20

7. Соединение по п.6, где каждый из R₁ и R₂ представляет собой необязательно замещенную фенильную группу и каждый из R₃ и R₄ представляет собой метил или этил.

8. Соединение по п.7, где:

- 30 R₁ и R₂ оба представляют собой фенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -Н;
- R₁ и R₂ оба представляют собой фенил; R₃ и R₄ оба представляют собой этил; R₇ и R₈ оба представляют собой -Н;
- 35 R₁ и R₁ оба представляют собой 4-цианофенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ представляет собой метил; R₈ представляет собой -Н;
- R₁ и R₂ оба представляют собой 4-метоксифенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -Н;
- 40 R₁ и R₂ оба представляют собой фенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ представляет собой метил; R₈ представляет собой -Н;
- R₁ и R₂ оба представляют собой фенил; R₃ и R₄ оба представляют собой этил; R₇ представляет собой метил; R₈ представляет собой -Н;
- 45 R₁ и R₂ оба представляют собой 4-цианофенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₃ и R₈ оба представляют собой -Н;
- R₁ и R₂ оба представляют собой 2,5-диметоксифенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -Н;
- 50 R₁ и R₂ оба представляют собой 2,5-диметоксифенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ представляет собой метил; R₈ представляет собой -Н;
- R₁ и R₂ оба представляют собой 3-цианофенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -Н;
- R₁ и R₂ оба представляют собой 3-фторфенил; R₃ и R₄ оба представляют собой

метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

R₁ и R₂ оба представляют собой 4-хлорфенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₈ представляет собой метил; R₈ представляет собой -H;

R₁ и R₂ оба представляют собой 2-метоксифенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

R₁ и R₂ оба представляют собой 3-метоксифенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₃ и R₈ оба представляют собой -H;

R₁ и R₂ оба представляют собой 2,3-диметоксифенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

R₁ и R₂ оба представляют собой 2,3-диметоксифенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ представляет собой метил; R₈ представляет собой -H;

R₁ и R₂ оба представляют собой 2,5-дифторфенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

R₁ и R₂ оба представляют собой 2,5-дифторфенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ представляет собой метил; R₈ представляет собой -H;

R₁ и R₂ оба представляют собой 2,5-дихлорфенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

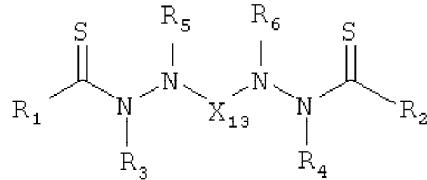
R₁ и R₂ оба представляют собой 2,5-диметилфенил; R₃, и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

R₁ и R₂ оба представляют собой 2,5-диметоксифенил; R₃, и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

R₁ и R₂ оба представляют собой фенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ и R₈ оба представляют собой -H;

R₁ и R₂ оба представляют собой 2,5-диметоксифенил; R₃ и R₄ оба представляют собой метил; R₇ представляет собой метил; R₈ представляет собой -H.

30 9. Соединение, представленное формулой (XIII):



(XIII)

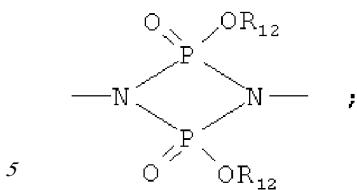
или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

40 каждый из R₁ и R₂ представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

каждый из R₃ и R₄ представляет собой алкильную группу;

R₅ представляет собой -H и R₆ представляет собой -H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклик,

X₁₃ представляет собой -S(O)₂R₁₃S(O)₂⁻, -C(O)C(=NNHR₂₆)C(O)-, -S(O)₂NR₂₇C(O)-; или R₅ и R₆, вместе с атомом азота, к которому они присоединены и X₁₃, образуют 50 следующую циклическую структуру:



R₁₂ независимо представляет собой -Н, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил,
10 необязательно замещенный гетероциклик, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или галоген;

R₁₃ представляет собой ковалентную связь или замещенную или незамещенную С1-С6 алкиленовую группу;

15 R₂₆ представляет собой необязательно замещенный алкил или необязательно замещенную фенильную группу;

R₂₇ представляет собой -Н или необязательно замещенную алкильную группу; и
р равно 1 или 2.

10. Соединение по п.9, в котором каждый из R₁ и R₂ представляет собой
20 необязательно замещенный фенил; и каждый из R₃ и R₄ представляет собой метил или этил.

11. Соединение по п.10, в котором каждый из R₅ и R₆ представляет собой -Н.

12. Фармацевтическая композиция для применения для индукции Hsp70,
25 содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-11 и
фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель/наполнитель.

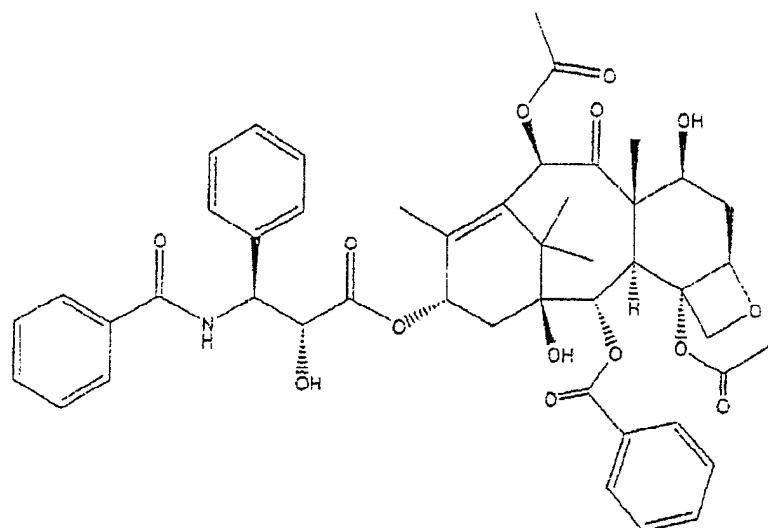
30

35

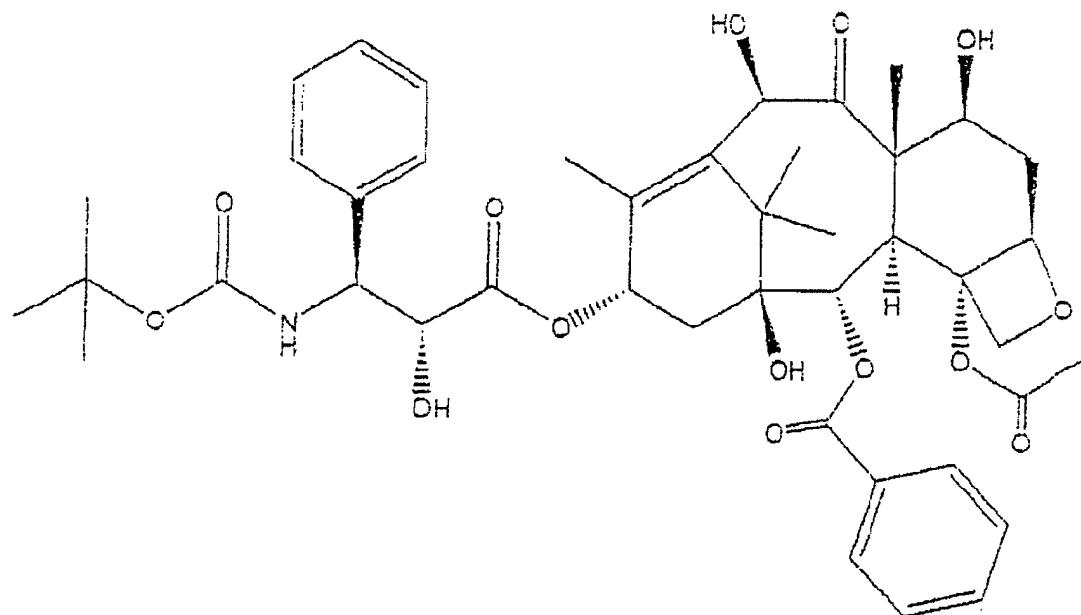
40

45

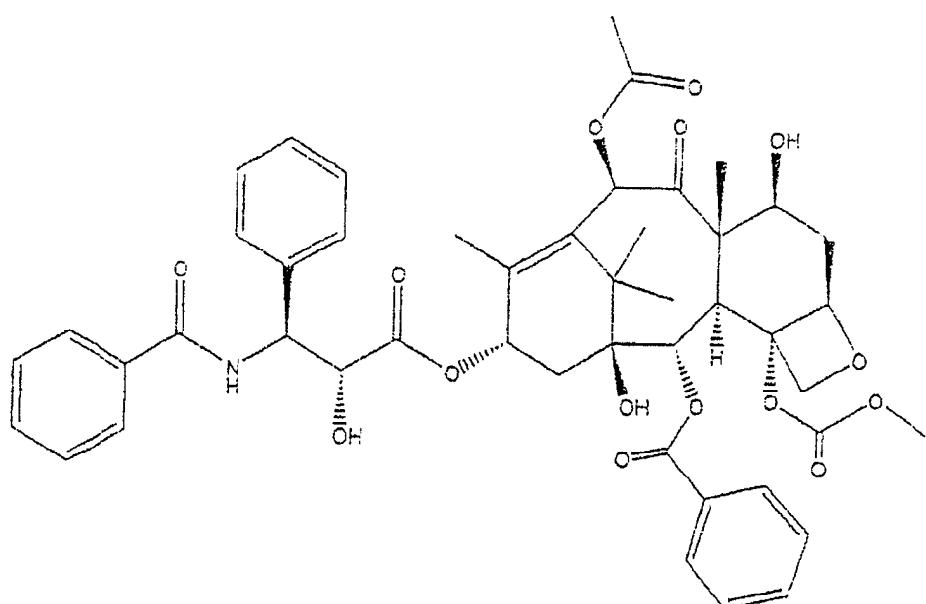
50



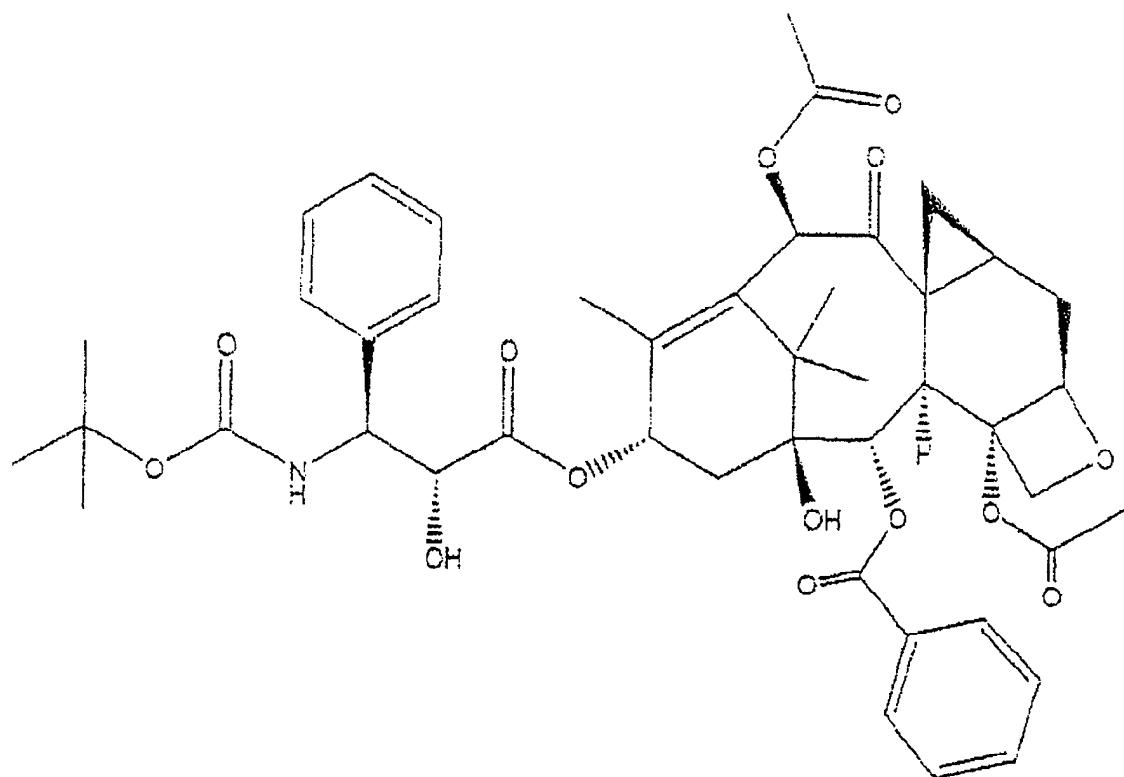
ФИГ. 1



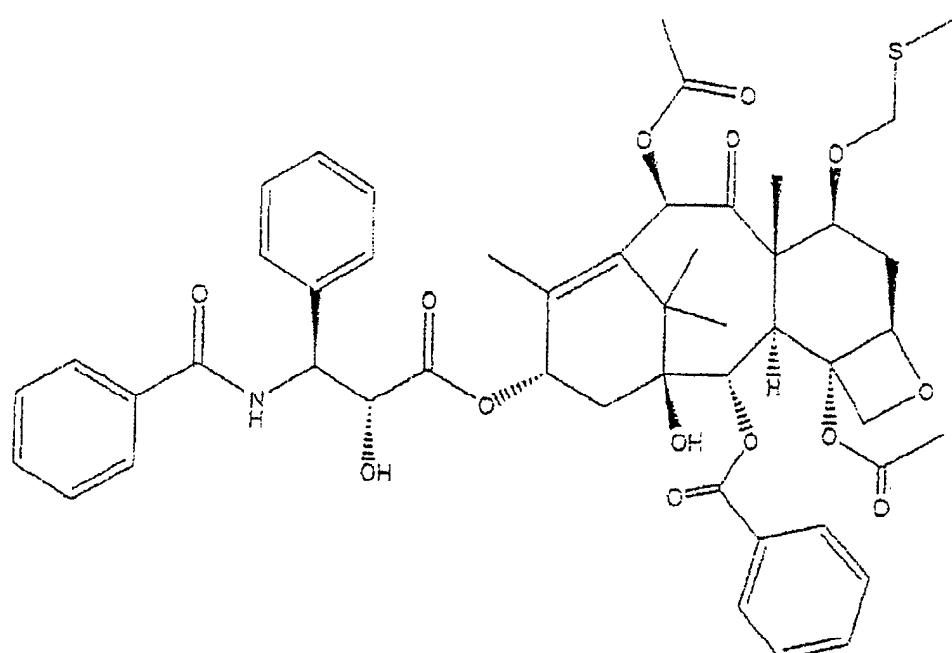
ФИГ. 2



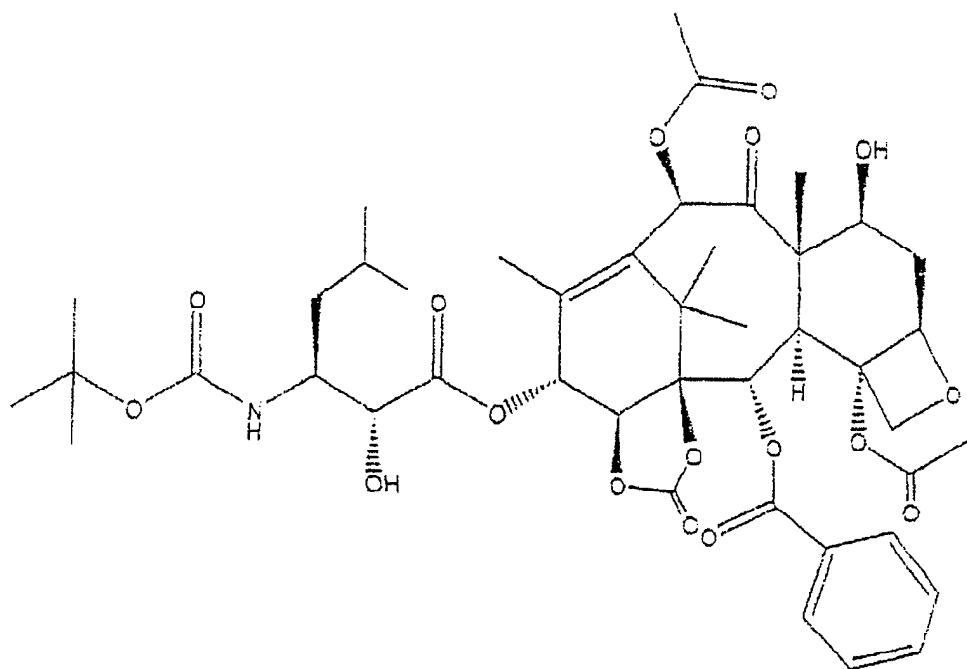
ФИГ. 3



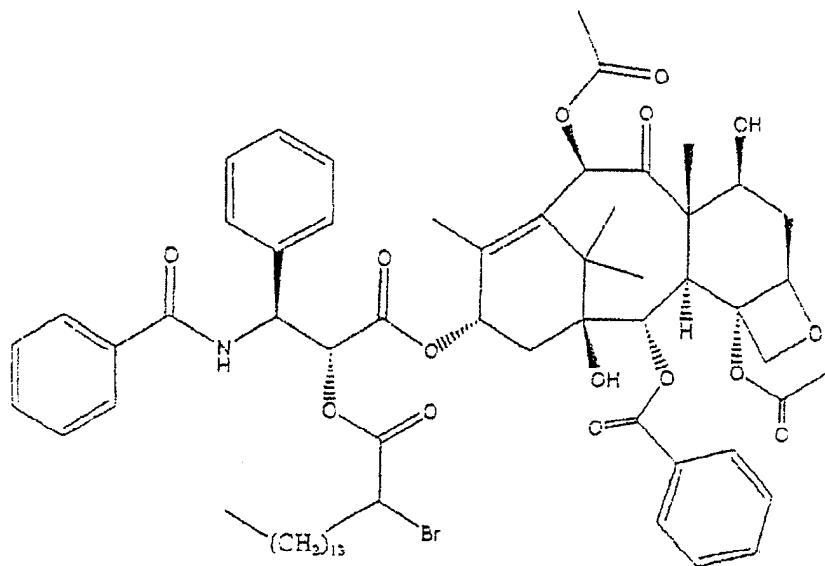
ФИГ. 4



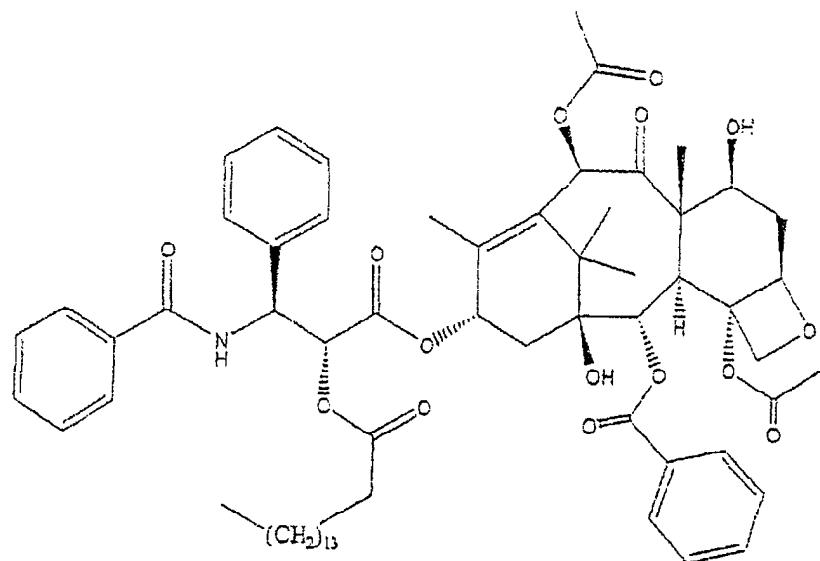
ФИГ. 5



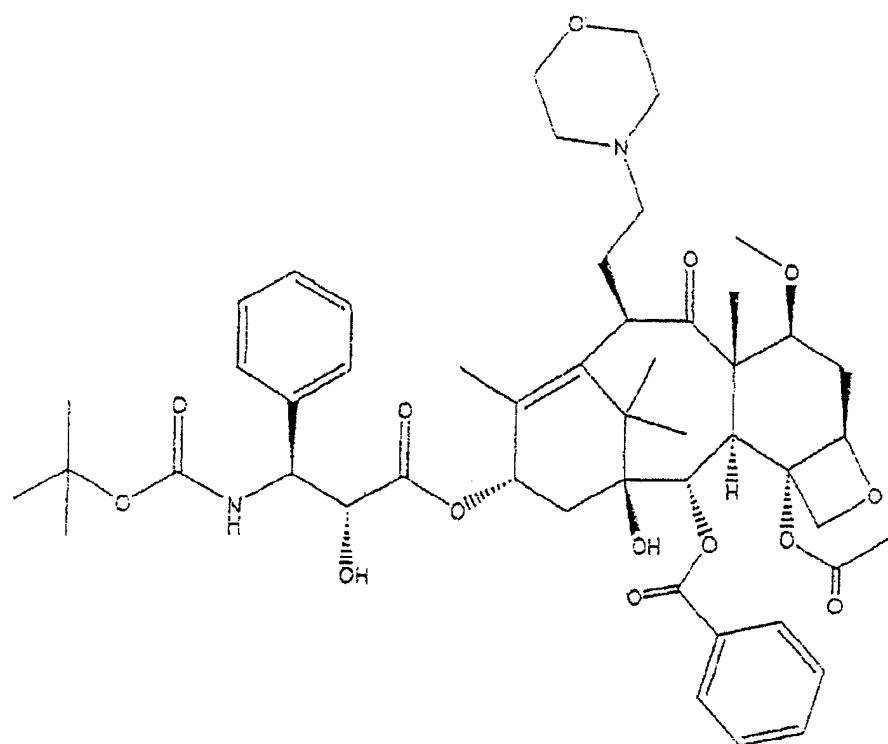
ФИГ. 6



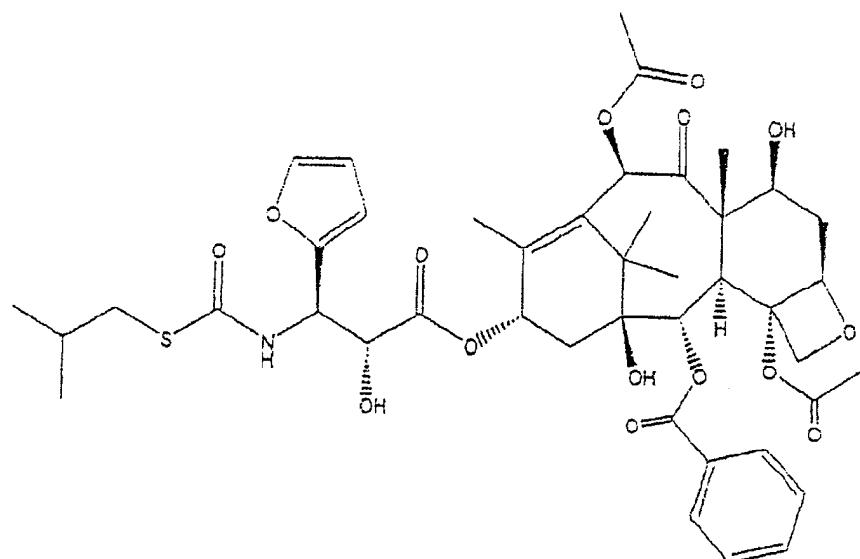
ФИГ. 7



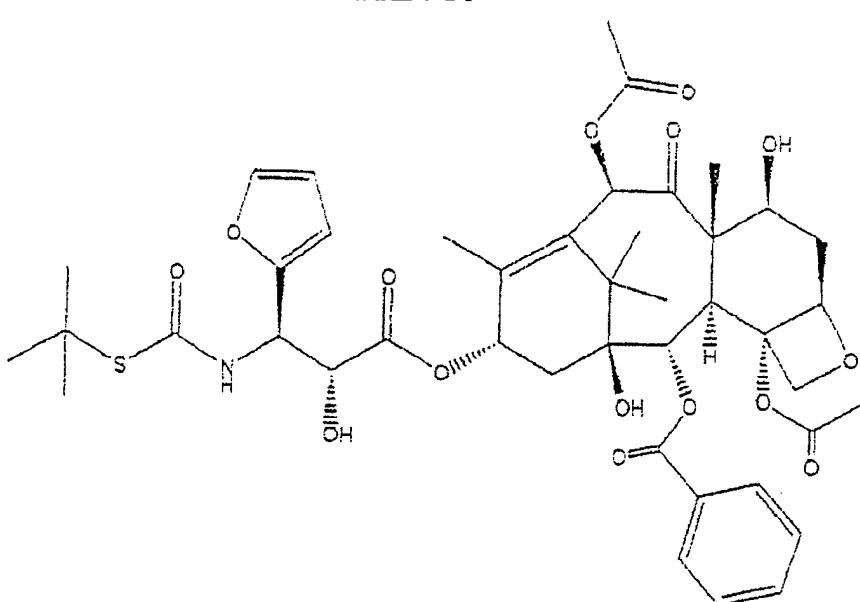
ФИГ. 8



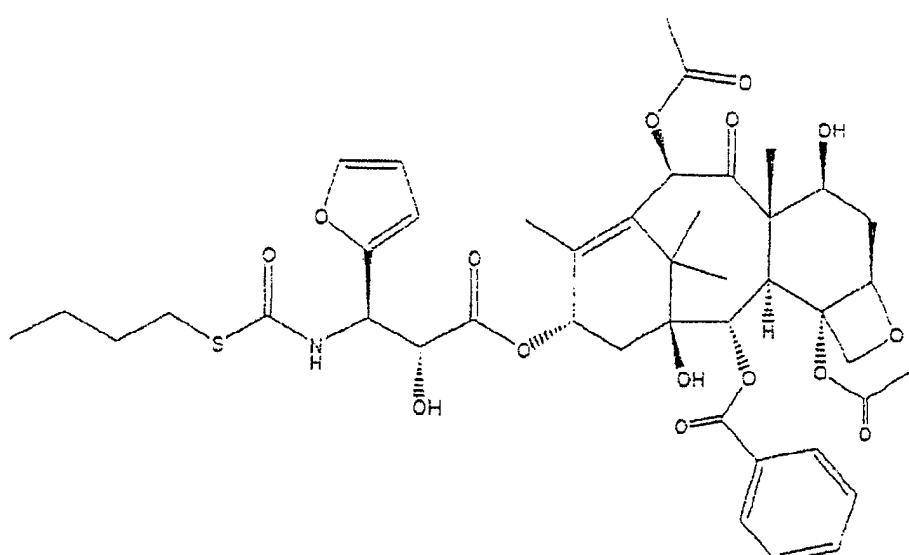
ФИГ. 9



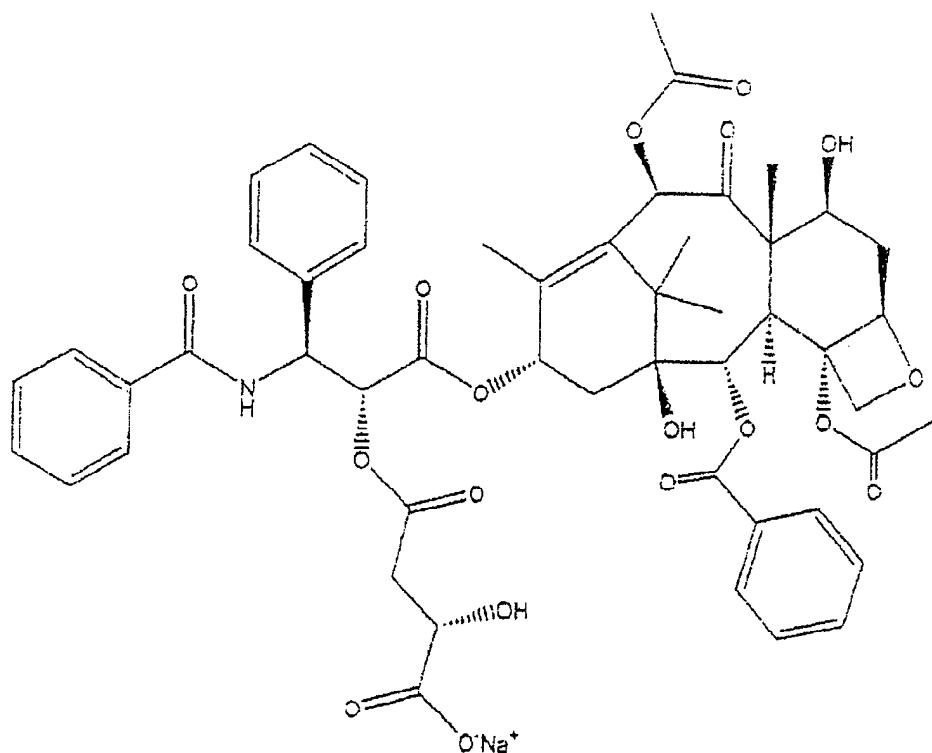
ФИГ. 10



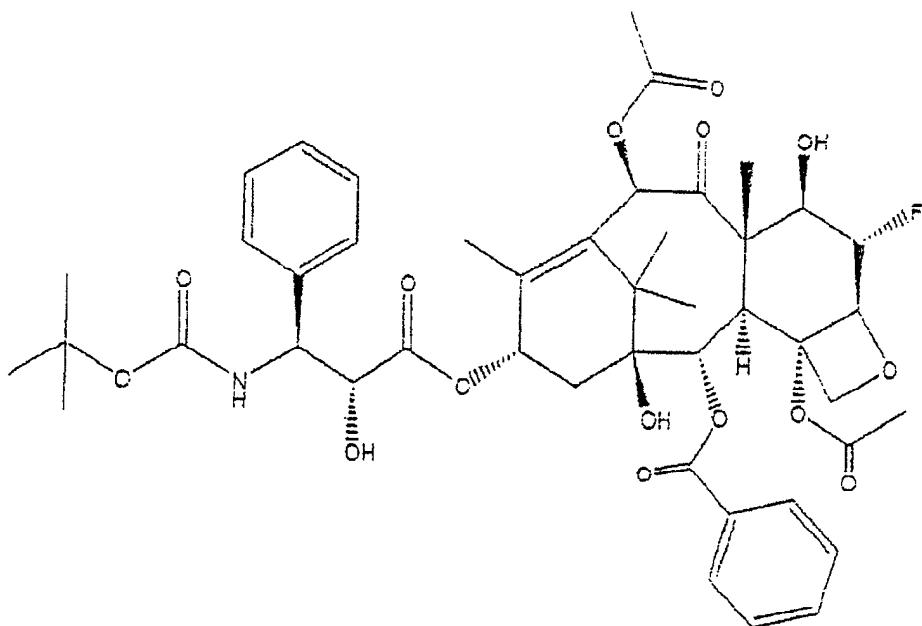
ФИГ. 11



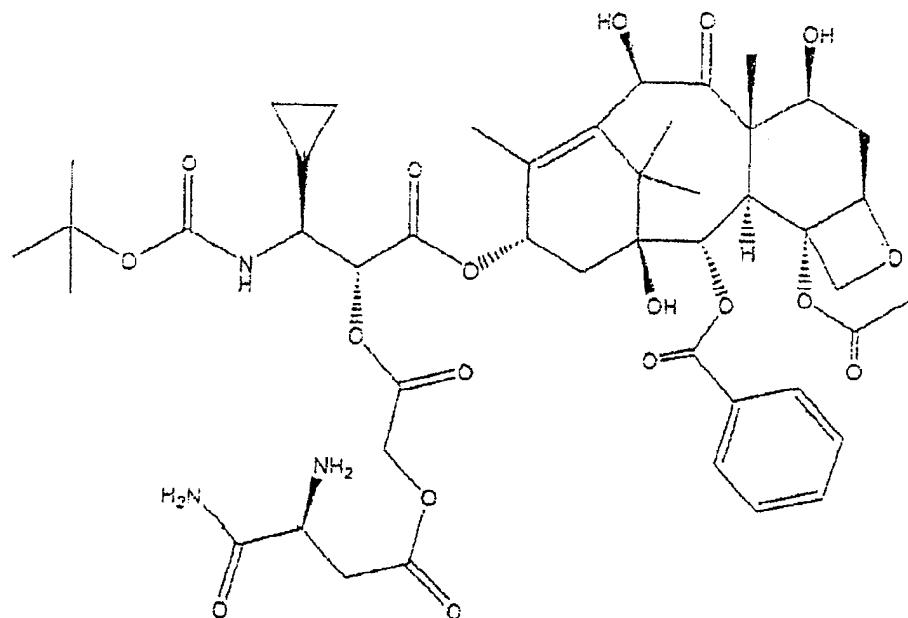
ФИГ.12



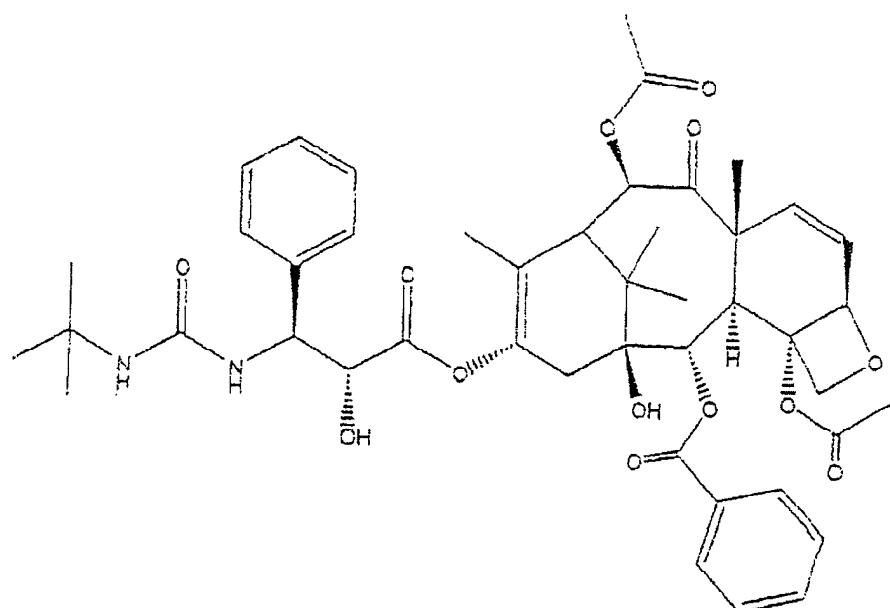
ФИГ.13



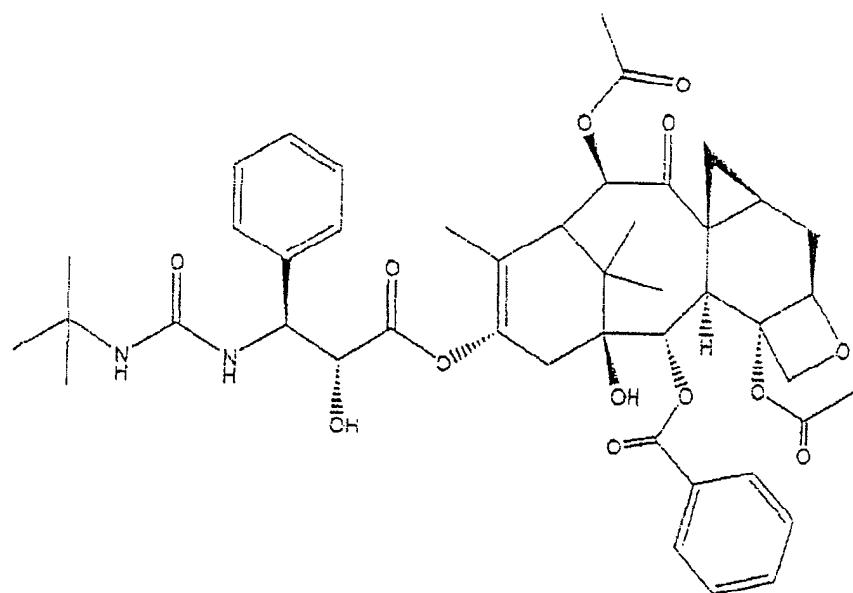
ФИГ.14



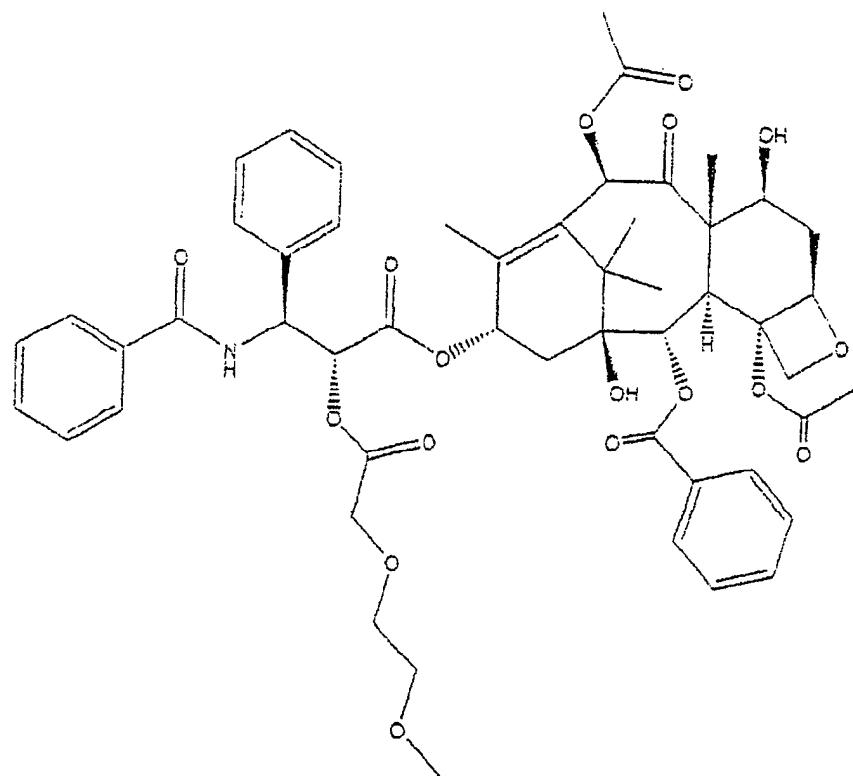
ФИГ.15



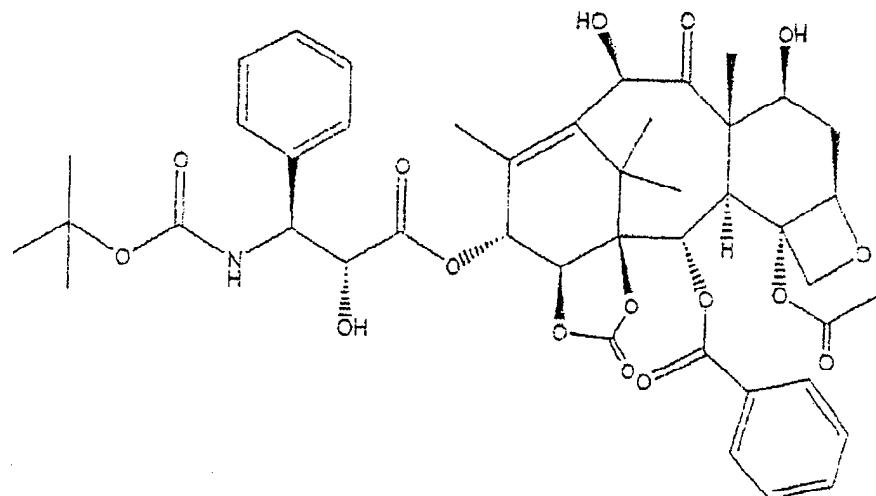
ФИГ.16



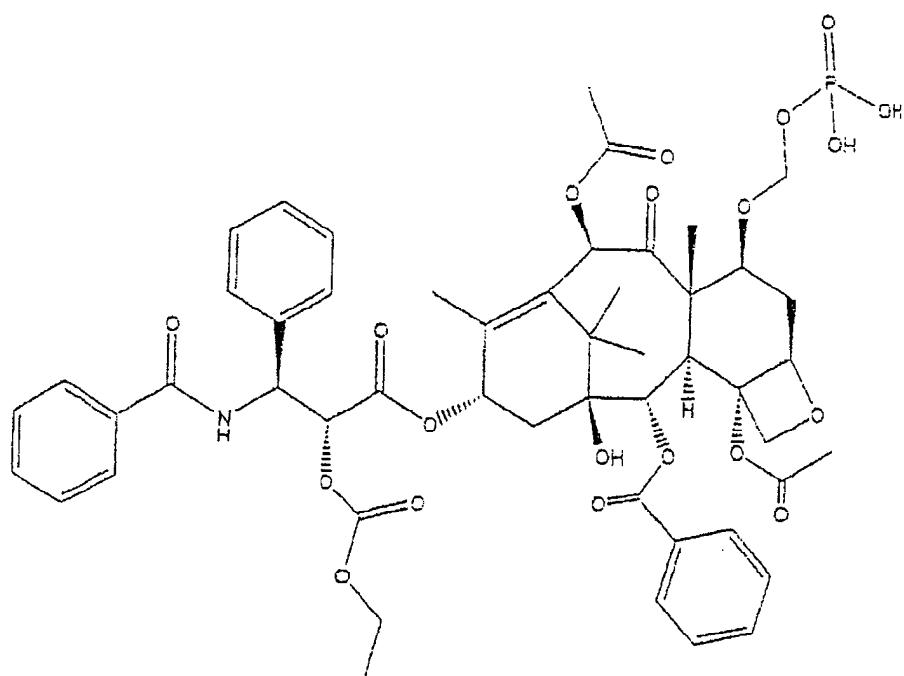
ФИГ.17



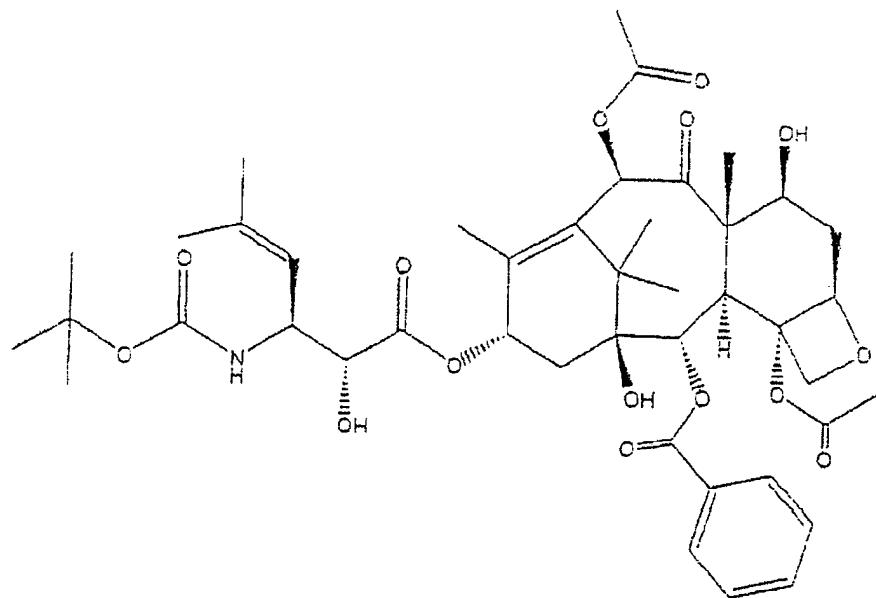
ФИГ.18



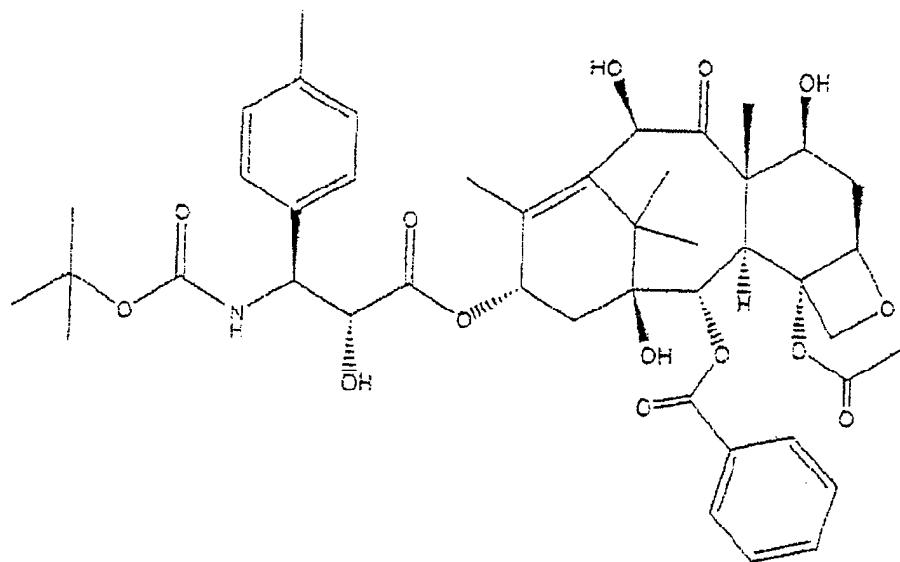
ФИГ.19



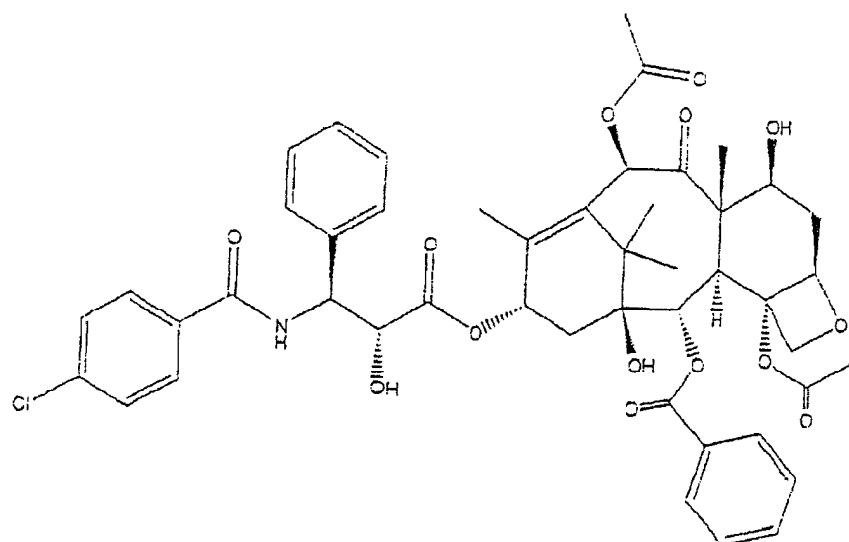
ФИГ.20



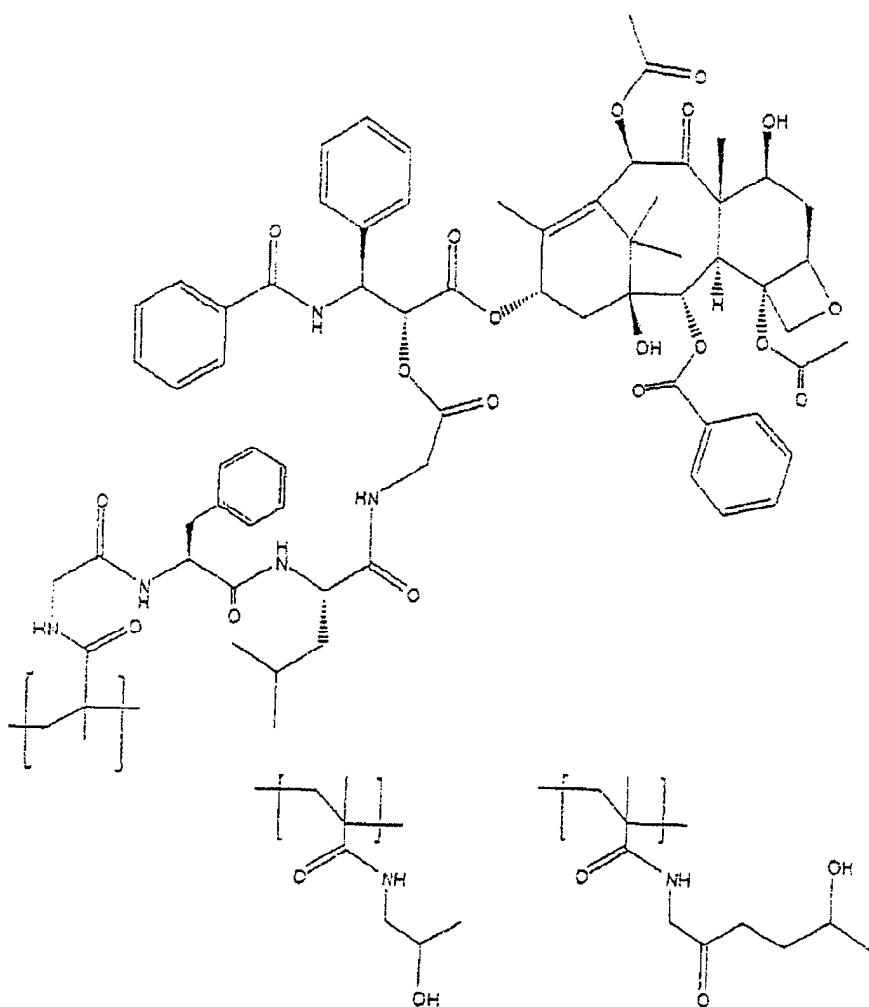
ФИГ.21



ФИГ.22



ФИГ.23



ФИГ.24